

Tesis de Posgrado

Reacciones de aldonolactonas : Su utilidad en la síntesis de desoxiazúcares y azúcares parcialmente protegidos

Sznaidman, Marcos Luis

1984

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Sznaidman, Marcos Luis. (1984). Reacciones de aldonolactonas : Su utilidad en la síntesis de desoxiazúcares y azúcares parcialmente protegidos. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1836_Sznaidman.pdf

Cita tipo Chicago:

Sznaidman, Marcos Luis. "Reacciones de aldonolactonas : Su utilidad en la síntesis de desoxiazúcares y azúcares parcialmente protegidos". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1984.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1836_Sznaidman.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

Tesis

1836

el 2.

REACCIONES DE ALDONOLACTONAS
SU UTILIDAD EN LA SINTESIS
DE
DESOXIAZUCARES Y AZUCARES PARCIALMENTE PROTEGIDOS

MARCOS LUIS SZNAIDMAN
1984

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

Tema de Tesis
REACCIONES DE ALDONOLACTONAS.
SU UTILIDAD EN LA SINTESIS
DE
DESOXIAZUCARES Y AZUCARES PARCIALMENTE PROTEGIDOS

Autor
Marcos Luis Sznaidman

Directora de Tesis
Dra. Rosa M. de Lederkremer

Lugar de trabajo
Departamento de Química Orgánica

Tesis presentada para optar al título de
Doctor en Ciencias Químicas

1984

1836
Ej. 2

A mi padre

A mi esposa

A mi hermana

A la memoria de mi madre

Mi más profundo y sincero agradecimiento a la Dra. Rosa M. de Lederkremer, directora de esta tesis, quien sugiriera el tema del presente trabajo, por su interés en mi formación científica, su confianza y dedicación continua, así como sus consejos y experiencia brindada en todo momento.

Agradezco a la Dra. Alicia Fernández Cirelli,
por la comprensión que ha brindado a mis problemas,
por su inestimable ayuda durante el desarrollo de
esta tesis y por su apoyo y enseñanzas recibidas

Agradezco también:

Al Dr. E.G.Gros por facilitarme un testigo de 2-O-metil-D-manosa.

Al Lic. G.Aldomá por la realización de espectros de R.M.N.-¹H.

Al Dr. B.Frydman (Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA) por la realización de espectros de R.M.N.-¹³C.

Al Dr. D.Horton del Departamento de Química, Universidad del Estado de Ohio, Columbus, Ohio (U.S.A.) por la realización de los espectros de R.M.N.-¹H y R.M.N.-¹³C.

A UMYMFOR (CONICET-FCEN) por el equipo técnico suministrado.

A las Licenciadas M.Rivero y M.M. de Moglia por la realización de las cromatografías gas-líquido.

Al Sr. J.A.Aznarez por la realización de los espectros de masas y cromatografías gas-líquido acopladas a espectrometría de masas.

Al Sr. G.Arabehegy, a los Doctores E.Michelotti y G.Burton y a la Srta. A.Arenaza por los espectros de R.M.N.-¹H y R.M.N.-¹³C realizados.

A la Dra. B.B.Deferrari y a la Lic. Z.M.Marcote por los microanálisis realizados.

A los Doctores G.Burton, E.Michelotti y O.J.Varela por el inestimable intercambio de información científica.

A los Doctores O.J.Varela, A.Salinas de Talarico, a los Licenciados E.Oliva, L.Jeroncic y a los demás amigos y compañeros que con su constante estímulo y apoyo, hicieron más placentero este trabajo.

A todo el personal del Departamento de Química Orgánica y especialmente a la Sra. I.B.Martini de Monteagudo, Sra. R.Ricarte de Giuffrida, a los Sres. E.López, J.Ruel y M.Córdoba, por su cordialidad y cooperación.

INDICE

INDICE

pág.

ABREVIATURAS

INTRODUCCION

CAPITULO I. TRIDESOXIHEXOSAS

I.1.- Tridesoxihexosas en la naturaleza	1
I.2.- Síntesis de tridesoxihexosas.....	3
I.2.1.- Síntesis de 3,5,6-tridesoxi-DL- <u>treo</u> -hexosa (<u>9</u>)....	3
I.2.2.- Síntesis de 3,4,6-tridesoxi-D- <u>eritro</u> - (<u>20</u>), 3,4,6-tridesoxi-D- <u>treo</u> (<u>16</u>) y 2,4,6-tridesoxi-D- <u>eritro</u> (<u>19</u>)-hexosas.....	4

CAPITULO II. HIDROGENOLISIS DE BENCILIDEN DERIVADOS DE HIDRATOS DE CARBONO

II.1.- Introducción.....	7
II.2.- Hidruro de aluminio y litio-tricloruro de aluminio, generalidades y poder reductor.....	8
II.3.- Hidrogenólisis de acetales y cetales acíclicos.....	10
II.4.- Hidrogenólisis de acetales y cetales cíclicos.....	11
II.5.- Diferencia de velocidad en la hidrogenólisis de anillos de 1,3-dioxano y 1,3-dioxolano.....	16
II.6.- Hidrogenólisis de acetales y cetales cíclicos en hidratos de carbono.....	19
II.7.- Hidrogenólisis de los anillos de dioxano de los bencilidén derivados de hidratos de carbono.....	21
II.8.- Hidrogenólisis de los anillos de dioxolano de los bencilidén derivados de hidratos de carbono.....	27
II.9.- Isomerización en la hidrogenólisis de los anillos de dioxolano de bencilidén derivados de hidratos de carbono.....	32

CAPITULO III. SINTESIS DE MONOMETILHEXOSAS

III.1.- Introducción.....	38
III.2.- Síntesis de 2-O-metil-D-manosa (<u>81</u>).....	39
III.3.- Síntesis de 5-O-metil-hexosas.....	49
III.3.1.- Síntesis de 5-O-metil-D-glucofuranosa (<u>106</u>).....	49
III.3.2.- Síntesis de 5-O-metil-D-manofuranosa (<u>107</u>).....	55
III.3.3.- Síntesis de metil 5-O-metil-D-galactofuranósido (<u>136</u>).....	58

CAPITULO IV. MIGRACION DE ACILOS EN LA DESTRITILACION DE DERIVADOS DE MONOSACARIDOS

IV.1.- Métodos de tritilación.....	60
IV.1.1.- Cloruro de tritilo-piridina.....	60
IV.1.1.1.- Consideraciones generales y breve reseña histórica.....	60
IV.1.1.2.- Velocidad de tritilación de hidroxilos primarios y secundarios.....	64
IV.1.2.- Cloruro de tritilo y tamices moleculares.....	66
IV.1.3.- Perclorato o tetrafluoroborato de tritilo y 2,4,6-tri- <u>ter</u> -butilpiridina (TTBP).....	66
IV.1.4.- Fluoroborato de tritilpiridinio.....	67
IV.1.5.- Cloruro de tritilo y 4-N,N-dimetilaminopiridina....	68
IV.1.6.- Cloruro de tritilo polimérico.....	69
IV.2.- Métodos de destritilación.....	70
IV.2.1.- Acidos próticos.....	70
IV.2.2.- Acidos de Lewis.....	76
IV.2.3.- Hidrogenación catalítica.....	80
IV.2.4.- Otros métodos de destritilación.....	83
IV.2.5.- Aplicación general de las reacciones de destritilación.....	86
IV.3.- Uso del grupo tritilo en síntesis orgánica.....	88
IV.3.1.- Síntesis de 2',3'-di-O-benciluridina (<u>166</u>).....	88
IV.3.2.- Síntesis de dietil-ditioacetal-2,3,4-tri-O-acetil-D-arabinosa (<u>209</u>).....	89
IV.3.3.- Síntesis de metil 2,3,4-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosido (<u>173</u>).....	90

CAPITULO V. R.M.N.-¹³C DE MONOSACARIDOS

V.1.- Interacciones que influyen en los desplazamientos químicos.....	92
V.1.1.- Efecto HC o interacción 1,3-sin.....	92
V.1.2.- Influencia de la acilación en los desplazamientos químicos.....	95
V.1.2.1.- Efecto general.....	95
V.1.2.2.- Efectos producidos por acilación de hidroxilos anoméricos.....	96
V.1.2.3.- Efecto producido por acilación de hidroxilos no anoméricos.....	98
V.2.- Aplicación de la técnica de Desacoplamiento a Frecuen- cia Unica (.D.F.U.) gráfica.....	100

CAPITULO VI DESCRIPCION Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS OBTENI-
DOS

VI.1.- ELIMINACION BETA EN L-RAMNONO-1,5-LACTONA. SINTESIS DE 2-O-BENZOIL-3,4,6-TRIDESOXI-DL-TREO-HEXOPIRANOSA,..	101
VI.1.1.- Introducción.....	101
VI.1.2.- 3-benzoiloxi-6-metilpirán-2-ona (<u>217</u>).....	102
VI.1.3.- 2-O-benzoil-3,4,6-tridesoxi-DL- <u>treo</u> -hexono-1,5-lac- tona (<u>219</u>).....	109
VI.1.4.- 2-O-benzoil-3,4,6-tridesoxi-DL- <u>treo</u> -hexopiranososa (<u>220</u>).....	122
VI.1.5.- 3,4,6-tridesoxi-DL- <u>treo</u> -hexopiranososa (<u>221</u>).....	130
VI.1.6.- 1,2-di-O-benzoil-3,4,6-tridesoxi- α -DL- <u>treo</u> -hexopi- ranosa (<u>242</u>).....	132
VI.2.- OBTENCION DE DERIVADOS PARCIALMENTE PROTEGIDOS DE MO- NOSACARIDOS.....	141
VI.2.1.- HIDROGENOLISIS DE BENCILIDEN DERIVADOS DE LA MANO- SA.....	141
VI.2.1.1.- Introducción.....	141
VI.2.1.2.- metil 2,3(R) (<u>63</u>) y 2,3(S) (<u>64</u>):4,6-di-O- bencilidén- α -D-manopiranosido.....	142

VI.2.1.3.- Hidrogenólisis de metil 2,3(S):4,6-di-O-bencilidén- α -D-manopiranosido (<u>64</u>).....	143
VI.2.1.4.- Interconversión de los diastereoisómeros de metil 2,3:4,6-di-O-bencilidén- α -D-manopiranosido catalizada por tricloruro de aluminio.....	148
VI.2.2.- BENZOILACION PARCIAL DE D-MANONO-1,4-LACTONA.....	160
VI.2.2.1.- Introducción.....	160
VI.2.2.2.- Obtención de D-manono-1,4-lactona (<u>243</u>) y D-manonato de etilo (<u>244</u>).....	161
VI.2.2.3.- 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (<u>245</u>).....	162
VI.2.2.4.- 2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-manonato de etilo (<u>246</u>).....	170
VI.2.2.5.- Benzoilación parcial de D-manono-1,4-lactona (<u>243</u>).....	176
VI.2.2.5.1.- Obtención de 2,5,6-tri-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (<u>247</u>).....	176
VI.2.2.5.2.- Obtención de 3,6-di-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (<u>248</u>).....	186
VI.2.2.5.3.- Factores que influyen en la reactividad de los distintos hidroxilos de la D-manono-1,4-lactona (<u>243</u>).....	192
VI.2.2.6.- Metilación de 2,5,6-tri-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (<u>247</u>).....	198
VI.2.2.6.1.- Metilación con diazometano y trifluoruro de boro-eterato.....	198
VI.2.2.6.2.- Metilación con ioduro de metilo y óxido de plata. Obtención de 3,5,6-tri-O-benzoil-2-O-metil-D-manono-1,4-lactona (<u>263</u>).....	198
VI.2.2.6.3.- Migración de benzoilo en la metilación de 2,5,6-tri-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (<u>247</u>).....	206
VI.2.2.7.- Reducción y desbenzoilación de 3,5,6-tri-O-benzoil-2-O-metil-D-manono-1,4-lactona (<u>263</u>). Obtención de 2-O-metil-D-manosa (<u>81</u>).....	210
VI.2.2.8.- Conformación de las 1,4-lactonas <u>245</u> , <u>247</u> , <u>248</u> y <u>263</u> en solución.....	210

VI.2.2.9.- Conclusión.....	214
VI.2.3.- SINTESIS DE 5-O-METIL-D-GALACTOFURANOSA A PARTIR DE D-GALACTONO-1,4-LACTONA.....	215
VI.2.3.1.- Introduucción.....	215
VI.2.3.2.- 2,3,5-tri-O-acetil-6-O-tritil-D-galactono-1,4- lactona (<u>272</u>).....	216
VI.2.3.3.- 2,5-di-O-acetil-3-desoxi-6-O-tritil-D- <u>treo</u> -hex- 2-enono-1,4-lactona (<u>275</u>).....	222
VI.2.3.3.1.- Eliminación- β en la tritilación-acetilación de D-galactono-1,4-lactona (<u>271</u>).....	228
VI.2.3.4.- 2,3,6-tri-O-acetil-D-galactono-1,4-lactona (<u>278</u>).....	229
VI.2.3.5.- 2,3,6-tri-O-acetil-5-O-metil-D-galactono-1,4- lactona (<u>279</u>).....	237
VI.2.3.6.- 2,3,6-tri-O-acetil-5-O-metil-D-galactofuranosa (<u>282</u>).....	246
VI.2.3.7.- 5-O-metil-D-galactofuranosa (<u>137</u>).....	252
VI.2.3.8.- Conclusión.....	260
VI.3.- R.M.N.- ¹³ C DE ALDONOLACTONAS Y DESOXIHEXOSAS.....	263
VI.3.1.- R.M.N.- ¹³ C DE ALDONOLACTONAS.....	263
VI.3.1.1.- Introduucción.....	263
VI.3.1.2.- Generalidades.....	263
VI.3.1.3.- Discusión de los espectros de R.M.N.- ¹³ C de al- donolactonas.....	266
VI.3.1.3.1.- R.M.N.- ¹³ C de aldono-1,5-lactonas.....	266
VI.3.1.3.1.1.- R.M.N.- ¹³ C de la 2,4-di-O-benzoil-3,6-di- desoxi-L- <u>arabino</u> -hexono-1,5-lactona (<u>234</u>).....	266
VI.3.1.3.1.2.- R.M.N.- ¹³ C de la 2,3,4-tri-O-benzoil-L- ramnono-1,5-lactona (<u>295</u>).....	269
VI.3.1.3.1.3.- Comparación de los espectros de R.M.N.- ¹³ C de las 1,5-lactonas <u>219</u> , <u>234</u> , y <u>295</u>	272
VI.3.1.3.2.- R.M.N.- ¹³ C de aldono-1,4-lactonas.....	275
VI.3.1.3.2.1.- R.M.N.- ¹³ C de la 2,3,5-tri-O-benzoil-L- ramnono-1,4-lactona (<u>5</u>).....	275

VI.3.1.3.2.2.- R.M.N.- ¹³ C de la 2,5-di-O-benzoil-3,6-di-desoxi-L- <u>arabino</u> -hexono-1,4-lactona (<u>296</u>)	279
VI.3.1.3.2.3.- R.M.N.- ¹³ C de la 2-O-benzoil-3,5,6-tridesoxi-DL- <u>treo</u> -hexono-1,4-lactona (<u>7</u>)....	282
VI.3.1.3.2.4.- Comparación de los espectros de R.M.N.- ¹³ C de las 1,4-lactonas <u>7</u> , <u>5</u> , <u>245</u> y <u>296</u> ..	285
VI.3.1.3.3.- Comparación de los espectros de R.M.N.- ¹³ C de aldono-1,4 y 1,5-lactonas isómeras.....	288
VI.3.1.3.4.- R.M.N.- ¹³ C de aldono 1,4 y 1,5-lactonas , -insaturadas.....	289
VI.3.1.3.4.1.- R.M.N.- ¹³ C de la 2,4-di-O-benzoil-3,6-di-desoxi-L- <u>eritro</u> -hex-2-enono-1,5-lactona (<u>233</u>).....	289
VI.3.1.3.4.2.- R.M.N.- ¹³ C de la 2-O-benzoil-3,5,6-tridesoxi-DL- <u>glicero</u> -hex-2-enono-1,4-lactona (<u>241</u>).....	294
VI.3.2.- R.M.N.- ¹³ C DE DI Y TRIDESOXIHEXOPIRANOSAS Y HEXOFURANOSAS ACILADAS.....	296
VI.3.2.1.- Introducción.....	296
VI.3.2.2.- Generalidades de los espectros de R.M.N.- ¹³ C de desoxihexopiranosas y hexofuranosas aciladas...	296
VI.3.2.3.- Discusión de los espectros de R.M.N.- ¹³ C de di y tridesoxialdosas.....	297
VI.3.2.3.1.- R.M.N.- ¹³ C de desoxialdofuranosas.....	297
VI.3.2.3.1.1.- R.M.N.- ¹³ C de la 2,5-di-O-benzoil-3,6-di-desoxi- α -L- <u>arabino</u> -hexofuranosa (<u>298</u>) y de la 1-O-acetil-2,5-di-O-benzoil-3,6-di-desoxi- α -L- <u>arabino</u> -hexofuranosa (<u>299</u>)..	297
VI.3.2.3.2.- R.M.N.- ¹³ C de desoxialdopiranosas.....	303
VI.3.2.3.2.1.- R.M.N.- ¹³ C de la 2,4-di-O-benzoil-3,6-di-desoxi-L- <u>arabino</u> -hexopiranososa (<u>300</u>)....	303
VI.3.2.3.2.2.- R.M.N.- ¹³ C de la 1,2,4-tri-O-benzoil-3,6-didesoxi-L- <u>arabino</u> -hexopiranososa (<u>301</u>)..	309
VI.3.2.3.2.3.- Comparación de los espectros de R.M.N.- ¹³ C de los anómeros α de los compuestos <u>300</u> y <u>301</u>	309

VI.3.2.3.2.4.- Comparación de los espectros de R.M.N.- ¹³ C de las di y tridesoxihexopiranosas...	312
VI.3.2.3.3.- Comparación de los espectros de R.M.N.- ¹³ C de las didesoxihexofuranosas y piranosas....	314

CAPITULO VII. PARTE EXPERIMENTAL

VII.1.- INSTRUMENTAL Y METODOS GENERALES.....	316
VII.2.- ELIMINACION BETA EN L-RAMNONO-1,5-LACTONA.SINTESIS DE 2-O-BENZOIL-3,4,6-TRIDESOXI-DL-TREO-HEXOPIRANOSA.	321
VII.2.1.- Obtención de 3-benzoiloxi-6-metilpirán-2-ona (<u>217</u>) a partir de L-ramnono-1,5-lactona (<u>218</u>).....	321
VII.2.2.- Hidrogenación de 3-benzoiloxi-6-metilpirán-2-ona (<u>217</u>). Obtención de 2-O-benzoil-3,4,6-tridesoxi- -DL- <u>treo</u> -hexono-1,5-lactona (<u>219</u>).....	322
VII.2.3.- Reducción de 2-O-benzoil-3,4,6-tri-desoxi-DL- <u>treo</u> - -hexono-1,5-lactona (<u>219</u>). Obtención de 2-O-ben- zoil-3,4,6-tridesoxi-DL- <u>treo</u> -hexopiranososa (<u>220</u>)	323
VII.2.4.- Desbenzoilación de 2-O-benzoil-3,4,6-tridesoxi- DL- <u>treo</u> -hexopiranososa (<u>220</u>). Obtención de 3,4,6- tridesoxi-DL- <u>treo</u> -hexopiranososa (<u>221</u>).....	325
VII.2.5.- Benzoilación de 2-O-benzoil-3,4,6-tridesoxi-DL- <u>treo</u> -hexopiranososa (<u>220</u>). Obtención de 1,2-di- O-benzoil-3,4,6-tridesoxi- α -DL- <u>treo</u> -hexopiranososa (<u>242</u>).....	326
VII.3.- OBTENCION DE DERIVADOS PARCIALMENTE PROTEGIDOS DE AZUCARES.....	328
VII.3.1.- HIDROGENOLISIS DE BENCILIDEN DERIVADOS DE MANOSA.	328
VII.3.1.1.- Obtención de metil 2,3(S):4,6-di-O-bencilidén- α -D-manopiranosido (<u>64</u>) y de metil 2,3(R):4,6 -di-O-bencilidén- α -D-manopiranosido (<u>63</u>)....	328
VII.3.1.2.- Hidrogenólisis de metil 2,3(S):4,6-di-O-benci- lidén- α -D-manopiranosido (<u>64</u>).....	329
VII.3.1.3.- Interconversión de los diastereoisómeros de me- til 2,3:4,6-di-O-bencilidén- α -D-manopiranosido catalizada por tricloruro de aluminio.....	330

VII.3.2.- BENZOILACION PARCIAL DE D-MANONO-1,4-LACTONA.....	333
VII.3.2.1.- Oxidación de D-manosa (<u>100</u>).....	333
VII.3.2.1.1.- Obtención de D-manono-1,4-lactona (<u>243</u>)..	333
VII.3.2.1.2.- Obtención de D-manonato de etilo (<u>244</u>)...	334
VII.3.2.2.- Benzoilación de D-manono-1,4-lactona (<u>243</u>). Obtención de 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-manono- 1,4-lactona (<u>245</u>).....	334
VII.3.2.3.- Benzoilación de D-manonato de etilo (<u>244</u>). Obtención de 2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-mano- nato de etilo. (<u>246</u>).....	335
VII.3.2.4.- Benzoilación parcial de D-manono-1,4-lactona (<u>243</u>).....	337
VII.3.2.4.1.- Obtención de 2,5,6-tri-O-benzoil-D-manono- 1,4-lactona (<u>247</u>).....	337
VII.3.2.4.2.- Obtención de 3,6-di-O-benzoil-D-manono-1,4- lactona (<u>248</u>).....	339
VII.3.2.5.- Metilación de 2,5,6-tri-O-benzoil-D-manono- 1,4-lactona (<u>247</u>).....	340
VII.3.2.5.1.- Metilación con diazometano-trifluoruro de boro-eterato.....	340
VII.3.2.5.2.- Metilación con ioduro de metilo-óxido de plata (Purdie). Obtención de 3,5,6-tri-O- benzoil-2-O-metil-D-manono-1,4-lactona(<u>263</u>)	340
VII.3.2.6.- Reducción de 3,5,6-tri-O-benzoil-2-O-metil-D- manono-1,4-lactona (<u>263</u>).....	342
VII.3.2.7.- Obtención de 2-O-metil-D-manosa (<u>81</u>).....	342
VII.3.3.- SINTESIS DE 5-O-METIL-D-GALACTOFURANOSA A PARTIR DE D-GALACTONO-1,4-LACTONA.....	344
VII.3.3.1.- Obtención de 2,3,5-tri-O-acetil-6-O-tritil-D- galactono-1,4-lactona (<u>272</u>).....	344
VII.3.3.2.- Obtención de 2,5-di-O-acetil-3-desoxi-6-O-tri- til-D- <u>treo</u> -hex-2-enono-1,4-lactona (<u>275</u>)....	346
VII.3.3.3.- Destritilación de 2,3,5-tri-O-acetil-6-O-tri- til-D-galactono-1,4-lactona (<u>278</u>). Obtención de 2,3,6-tri-O-acetil-D-galactono-1,4-lactona (<u>278</u>).....	347

VII.3.3.4.- Metilación de la 2,3,6-tri-O-acetil-D-galactono-1,4-lactona (<u>278</u>). Obtención de 2,3,6-tri-O-acetil-5-O-metil-D-galactono-1,4-lactona (<u>279</u>).....	348
VII.3.3.5.- Reducción de 2,3,6-tri-O-acetil-5-O-metil-D-galactono-1,4-lactona (<u>279</u>). Obtención de 2,3,6-tri-O-acetil-5-O-metil-D-galactofuranosa(<u>282</u>).....	350
VII.3.3.6.- Desacetilación de 2,3,6-tri-O-acetil-5-O-metil-D-galactofuranosa (<u>282</u>). Obtención de 5-O-metil-D-galactofuranosa (<u>137</u>).....	351
VII.3.3.7.- Obtención de hexa-O-acetil-galactitol (<u>289</u>).	353
VII.4.- R.M.N.- ¹³ C DE ALDONOLACTONAS Y DESOXIHEXOSAS.....	354
VII.4.1.- R.M.N.- ¹³ C DE ALDONOLACTONAS.....	354
VII.4.1.1.- 1,5-aldonolactonas.....	354
VII.4.1.1.1.- 2,4-di-O-benzoil-3,6-didesoxi-L- <u>arabino</u> -hexono-1,5-lactona (<u>234</u>).....	354
VII.4.1.1.2.- 2,3,4-tri-O-benzoil-L-ramnono-1,5-lactona (<u>295</u>).....	355
VII.4.1.2.- 1,4-aldonolactonas.....	355
VII.4.1.2.1.- 2,3,5-tri-O-benzoil-L-ramnono-1,4-lactona (<u>5</u>).....	355
VII.4.1.2.2.- 2,5-di-O-benzoil-3,6-didesoxi-L- <u>arabino</u> -hexono-1,4-lactona (<u>296</u>).....	355
VII.4.1.2.3.- 2-O-benzoil-3,5,6-tridesoxi-DL- <u>treo</u> -hexono-1,4-lactona (<u>7</u>).....	355
VII.4.1.3.- 1,4 y 1,5-aldonolactonas- α,β -insaturadas.....	356
VII.4.1.3.1.- 2,4-di-O-benzoil-3,6-didesoxi-L- <u>eritro</u> -hex-2-enono-1,5-lactona (<u>233</u>).....	356
VII.4.1.3.2.- 2-O-benzoil-3,5,6-tridesoxi-DL- <u>glicero</u> -hex-2-enono-1,4-lactona (<u>241</u>).....	356
VII.4.2.- R.M.N.- ¹³ C DE DI Y TRIDESOXIHEXOPIRANOSAS Y HEXOFURANOSAS.....	357
VII.4.2.1.- Desoxialdofuranosas.....	357
VII.4.2.1.1.- 2,5-di-O-benzoil-3,6-didesoxi- α -L- <u>arabino</u> -hexofuranosa (<u>298</u>).....	357

VII.4.2.1.2.- 1-O-acetil-2,5-di-O-benzoil-3,6-didesoxi- α - L- <u>arabino</u> -hexofuranosa (<u>299</u>).....	357
VII.4.2.2.- Desoxialdopiranasas.....	358
VII.4.2.2.1.- 2,4-di-O-benzoil-3,6-didesoxi-L- <u>arabino</u> - hexopiranososa (<u>300</u>).....	358
VII.4.2.2.2.- 1,2,4-tri-O-benzoil-3,6-didesoxi-L- <u>arabino</u> - hexopiranososa (<u>301</u>).....	358
RESUMEN.....	359
BIBLIOGRAFIA.....	365

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

Ac	acetilo
Ar	aromático
Bn	bencilo
Bz	benzoilo
c.g.l.	cromatografía gas-líquido
col.	colaboradores
d	doblete
dd	doble doblete
def.	deformación
D.F.U.	desacople a frecuencia única
dm.	decímetro
D.M.F.	dimetilformamida
D.M.S.O.	dimetilsulfóxido
E.M.	espectrometría de masas
eq.	equivalente
Et	etilo
eV	electrón Volt
exp.	experiencia
Fig.	figura
g.	gramo
h.	hora
Hz	hertz
I.R.	infrarrojo
Lit.	literatura
m	multiplete
M	molar
Me	metilo
mg.	miligramo
MHz	megahertz
mm.	milímetro
mmoles	milimoles
o	octete
pág.	página

p.f.	punto de fusión
Ph	fenilo
ppm	partes por millón
R.M.N.- ¹ H	resonancia magnética nuclear de protón
R.M.N.- ¹³ C	resonancia magnética nuclear de carbono-13
s	singulete
t	triplete
tens.	tensión
td	triple doblete
t _r	tiempo de retención
T _c	temperatura de la columna
T _d	temperatura del detector
T.D.	totalmente desacoplado
T.H.F.	tetrahidrofurano
T _i	temperatura de inyección
Tr	trítilo

INTRODUCCION

INTRODUCCION

Las aldonolactonas han sido utilizadas en trabajos anteriores de este laboratorio^{4,5,7-10,201-203}, para la obtención de desoxiazúcares, algunos de ellos de importancia biológica como la 2-desoxiribosa y la ascarilosa. El método se basa en una reacción de β -eliminación seguida de hidrogenación catalítica la cual es selectiva pues está influenciada por la conformación del derivado insaturado de la aldonolactona.

En esta tesis extendimos la aplicación de este método a la obtención de una tridesoxihexosa: la 3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexopiranososa (221).

Por otra parte se estudió la acilación parcial de una aldonolactona como paso previo a la obtención de derivados monosustituídos de aldosas.

La reactividad en la acilación fue muy estudiada para a zúcares pero no se encontraron referencias a la reactividad de al donolactonas en estas reacciones. Se sintetizó así la 2-O-metil-D-manosa (81) por un método nuevo.

Paralelamente, y por la necesidad de contar con testigos de 3-O-metil-D-manosa y 2-O-metil-D-manosa (81), se llevó a cabo una reacción descrita en literatura para la apertura selectiva de bencilidén acetales. En lugar del resultado esperado, en nuestro caso se observó una isomerización de metil 2,3(S):4,6-di-O-bencilidén- α -D-manopiranosido (64) a 2,3(R):4,6-di-O-bencilidén- α -D-manopiranosido (63). Esta isomerización daría lugar por apertura posterior a una mezcla de metil 3-O-bencil-4,6-O-bencilidén- α -D-manopiranosido (65) y metil 2-O-bencil-4,6-O-bencilidén- α -D-manopiranosido (66). Resultó interesante estudiar el mecanismo y la cinética de esta isomerización que explicaba también algunos resultados contradictorios encontrados en la literatura.

Las aldono-1,4-lactonas como productos de partida tienen la ventaja de ser intermediarios de azúcares furanósicos difíciles de obtener por otros métodos.

Su utilidad se ejemplificó con la síntesis de 5-O-metil-D-

galactofuranosa (137), no descripta en la literatura.

En resumen en este trabajo se extendió el uso de las al donolactonas, sustancias generalmente comerciales, de bajo costo o fácilmente preparables, como material de partida en la síntesis de hidratos de carbono.

Se llevó a cabo también un estudio comparativo de R.M.N.-¹³C de desoxi-1,4 y 1,5-aldonolactonas.

CAPITULO I

TRIDESOXIHEXOSAS

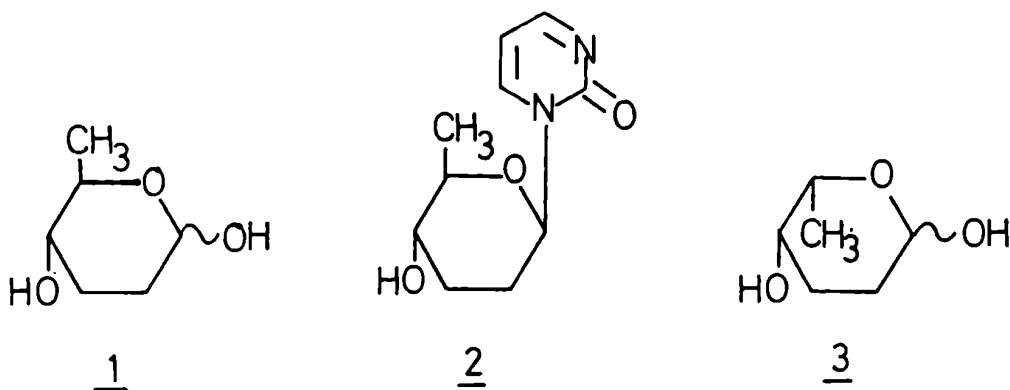
TRIDESOXIHEXOSAS

I.1.- Tridesoxihexosas en la naturaleza

Las tridesoxihexosas se encuentran escasamente distribuidas en la naturaleza, las únicas encontradas son 2,3,6-tridesoxihexosas que forman parte de sustancias con actividad antibiótica.

La amicetina, producida por varias especies de *Streptomyces*, posee una unidad de hidrato de carbono que se denominó amicetosa (1). Los primeros intentos de elucidación de su estructura condujeron a resultados erróneos.

En 1962 Stevens y col.¹ demostraron a través de una cuidadosa investigación, que la amicetosa (1) es una 2,3,6-tridesoxi-D-eritro-hexosa. La configuración β del enlace anomérico en amicetina se estableció por estudios de R.M.N.-¹H del nucleósido amicetosa-citosina (2) obtenido por degradación parcial del antibiótico, y fue confirmada posteriormente por síntesis de dicho nucleósido².



Del antibiótico rodomicina, producido también por especies de *Streptomyces*, se aisló una 2,3,6-tridesoxihexosa, llamada

rodinosa (3) a la que se asignó la configuración L-treo en base a estudios químicos² y por síntesis de su enantiómero³.

I.2.- Síntesis de tridesoxihexosas

Con el objeto de confirmar sus estructuras y de sintetizar los antibióticos de los que forman parte, se han descrito numerosos métodos de obtención de 2,3,6-tridesoxihexosas que han sido resumidos anteriormente^{2,4}.

Entre las tridesoxihexosas aún no encontradas en la naturaleza se describen a continuación la síntesis de la 3,5,6-tridesoxi-DL-treo-hexosa (9)⁵ y de las 3,4,6-tridesoxi-D-eritro (20), 3,4,6-tridesoxi-D-treo (16) y 2,4,6-tridesoxi-D-eritro (19)-hexosas⁶.

I.2.1.- Síntesis de 3,5,6-tridesoxi-DL-treo-hexosa (9)

A partir de L-ramnono-1,4-lactona (4), Varela y col.⁵ sintetizaron la 3,5,6-tridesoxi-DL-treo-hexosa (9) utilizando una reacción de β -eliminación^{7,8,9,10} como paso clave de la secuencia que se detalla a continuación (Fig. 1). Por tratamiento de L-ramnono-1,4-lactona (4) con un ligero exceso de cloruro de benzoilo y piridina a temperatura ambiente durante 90 minutos se obtuvo la 2,3,5-tri-O-benzoil-L-ramnono-1,4-lactona (5). Por tratamiento de este compuesto con trietilamina en condiciones de β -eliminación se obtuvo la 3-benzoiloxi-5-etilidén-2(5H)-furanona (6). La hidrogenación completa de este compuesto sobre Pd/C dio 2-O-benzoil-3,5,6-tridesoxi-DL-treo-hexono-1,4-lactona (7) estereoselectivamente. Por reducción de la 1,4-lactona 7 con disiamilborano se obtuvo la 2-O-benzoil-3,5,6-tridesoxi- α -DL-treo-hexofuranosa (8), la cual por desbenzoilación con metóxido de sodio dio la 3,5,6-tridesoxi-DL-treo-hexosa (9) que fue caracterizada como su 2,4-dinitrofenilhidrazona.

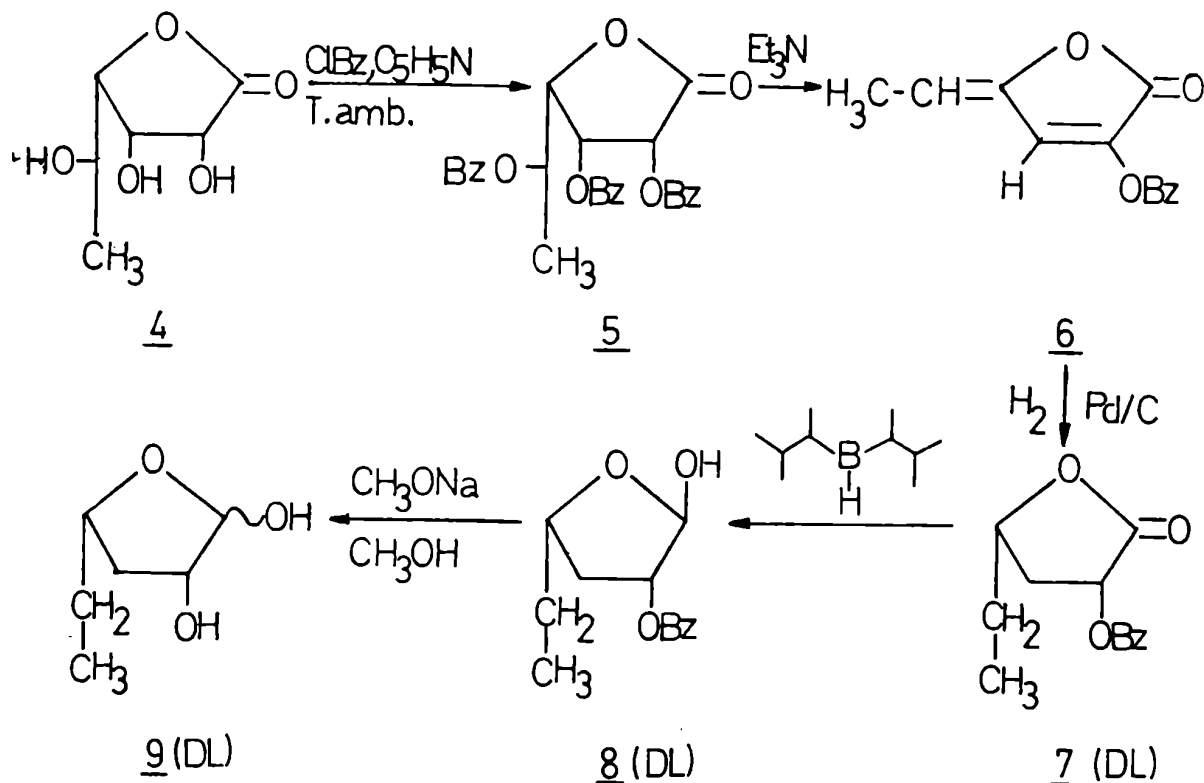


FIGURA 1: Síntesis de la tridesoxihexosa 9 a partir de 4

I.2.2- Síntesis de 3,4,6-tridesoxi-D-eritro (20), 3,4,6-tridesoxi-D-treo (16) y 2,4,6-tridesoxi-D-eritro (19)-hexosas.

Kefurt y col.⁶ sintetizaron las 3,4,6-tridesoxi-D-eritro (20), 3,4,6-tridesoxi-D-treo (16) y 2,4,6-tridesoxi-D-eritro (19)-hexosas a partir de metil 4,6-dideoxi- α -D-xilo-hexopiranósido (10) según la siguiente secuencia sintética (Fig. 2). Por tratamiento del metil 4,6-dideoxi- α -D-xilo-hexopiranósido (10) con un equivalente de cloruro de metansulfonilo en piridina se obtuvo una mezcla de 2-O-metansulfonil (11) y 3-O-metansulfonil (12)

derivados en una relación 4:1. La reacción del éster 11 con metóxido de sodio dio metil 2,3-anhidro-4,6-didesoxi- α -D-lixo-hexopiranosido (13), mientras que por la misma reacción el éster 12 dio metil 2,3-anhidro-4,6-didesoxi- α -D-ribo-hexopiranosido (14). La reacción del anhidro derivado 13 con hidruro de aluminio y litio condujo a la apertura selectiva del epóxido en C-3 dando como único producto metil 3,4,6-tridesoxi- α -D-treo-hexopiranosido (15) que por hidrólisis ácida dio la tridesoxihexosa 16 cristalina con un 36% de rendimiento. La reacción del anhidro derivado 14 con hidruro de aluminio y litio condujo en cambio a una mezcla de metil 2,4,6-tridesoxi- α -D-eritro-hexopiranosido (17) y metil 3,4,6-tridesoxi- α -D-eritro-hexopiranosido (18) en una relación 1,6:1. La hidrólisis ácida del compuesto 17 dio la tridesoxihexosa 19, mientras que en las mismas condiciones el compuesto 18 dio la tridesoxihexosa 20.

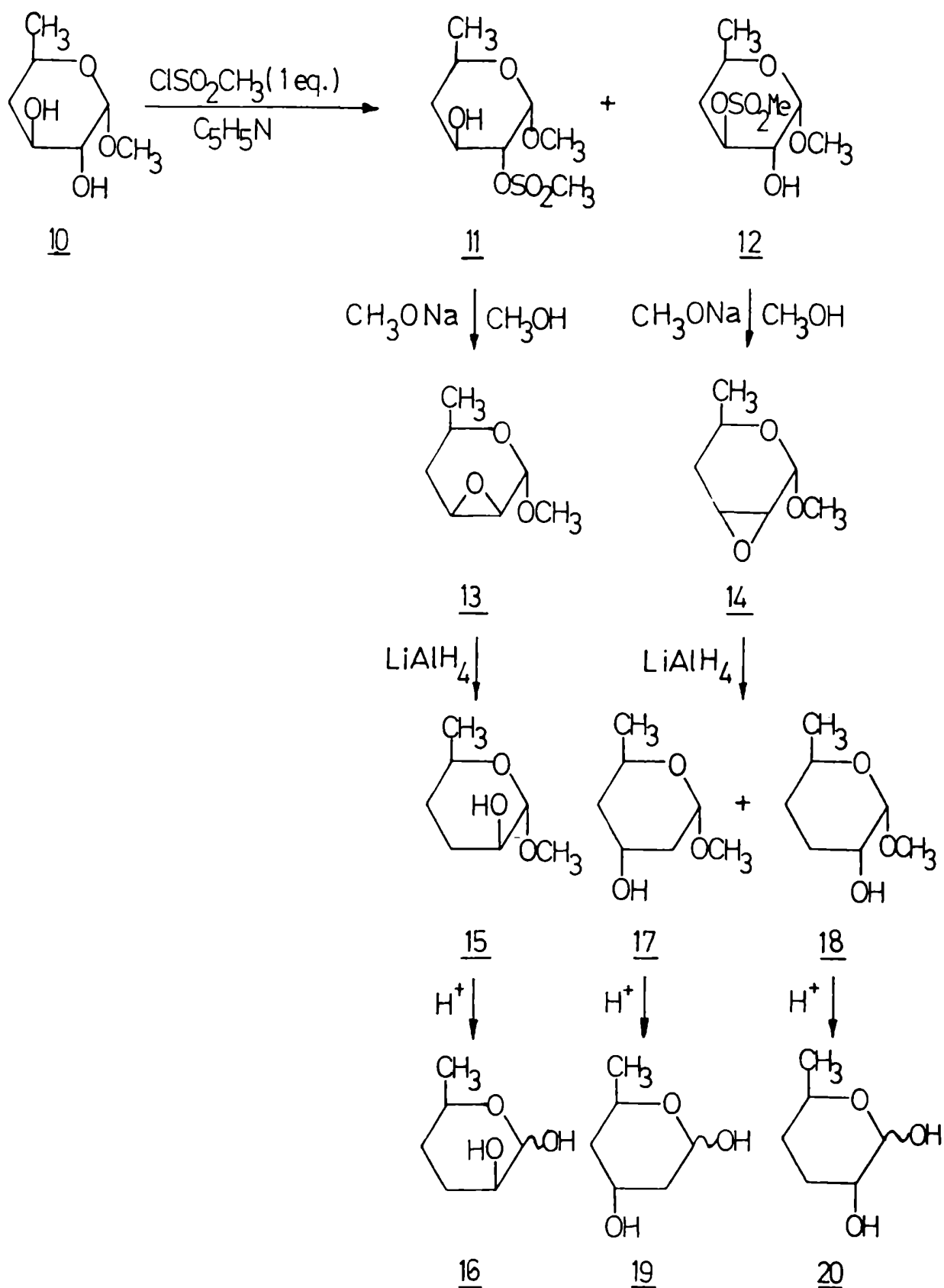


FIGURA 2: Síntesis de las tridesoxihexosas **16**, **19** y **20** a partir de **10**

CAPITULO II

HIDROGENOLISIS DE BENCILIDEN

DERIVADOS DE HIDRATOS DE

CARBONO

HIDROGENOLISIS DE BENCILIDEN DERIVADOS DE HIDRATOS DE CARBONO

II.1.- Introducción

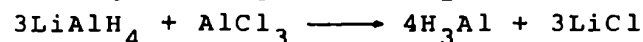
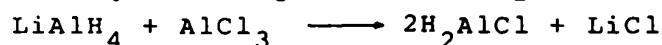
La reacción de apertura de anillos de 1,3-dioxano y 1,3-dioxolano con mezclas de hidruro de aluminio y litio y tricloruro de aluminio es un método muy útil para la obtención de hidroxietéres, y en particular aplicado a bencilidén derivados de hidratos de carbono permite obtener azúcares parcialmente protegidos. En este capítulo veremos como se desarrolló el uso de la mezcla hidruro de aluminio y litio - tricloruro de aluminio como agente reductor de acetales y cetales en general, de acetales y cetales de hidratos de carbono en particular y más específicamente de los bencilidén derivados de los mismos.

II.2.- Hidruro de aluminio y litio - tricloruro de aluminio, generalidades y poder reductor

El reactivo hidruro de aluminio y litio (LiAlH_4) fue sintetizado por primera vez por Finholt y col.¹¹ mediante la mezcla en éter de hidruro de litio y tricloruro de aluminio según la siguiente ecuación: $4\text{LiH} + \text{AlCl}_3 \longrightarrow \text{LiAlH}_4 + 3\text{LiCl}$.

Al mismo tiempo Nystrom y Brown¹² probaron que el hidruro de aluminio y litio reduce rápidamente epóxidos, aldehidos, cetonas, ésteres, ácidos, cloruros de ácidos y anhídridos a los correspondientes alcoholes; mientras que los nitrilos y amidas son reducidos a las correspondientes aminas. En todos los casos los rendimientos mostraron ser superiores a los de los métodos tradicionales de reducción conocidos hasta ese momento, como ser hierro en ácido acético, sodio en etanol o zinc, hidróxido de sodio en etanol. Desde el momento de su descubrimiento como potente reductor, hasta la actualidad, el hidruro de aluminio y litio ha tenido un amplio uso y desarrollo en química orgánica^{13, 14, 15}.

Un reductor más suave y específico es el que surge de la mezcla en distintas proporciones de hidruro de aluminio y litio y tricloruro de aluminio. Las relaciones hidruro de aluminio y litio-tricloruro de aluminio utilizadas en la actualidad son: 1:3, 1:1, 3:1^{16, 17, 18}:



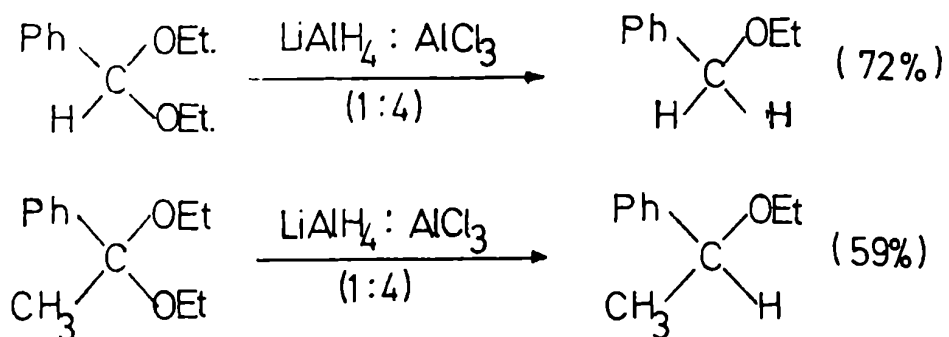
Los reactivos HALCl_2 , H_2AlCl y H_3Al presentan características de ácidos de Lewis y de reductores al mismo tiempo.

Si bien los primeros en realizar una mezcla de estos reactivos fueron Finholt y col.¹¹ y el primero en utilizarlo en síntesis orgánica fue Brown¹⁹, el estudio sistemático del poder reductor de una mezcla de hidruro de aluminio y litio - tricloruro de aluminio (1:1) en compuestos orgánicos fue realizado por Nystron²⁰.

A partir de allí se lo comenzó a utilizar en la reducción de aldehidos, cetonas, ésteres, cloruros de ácido, epóxidos a los respectivos alcoholes; en la reducción de nitrilos a aminas y en la reducción de cetonas y alcoholes aromáticos a los respectivos alquilbencenos^{13,21-28}.

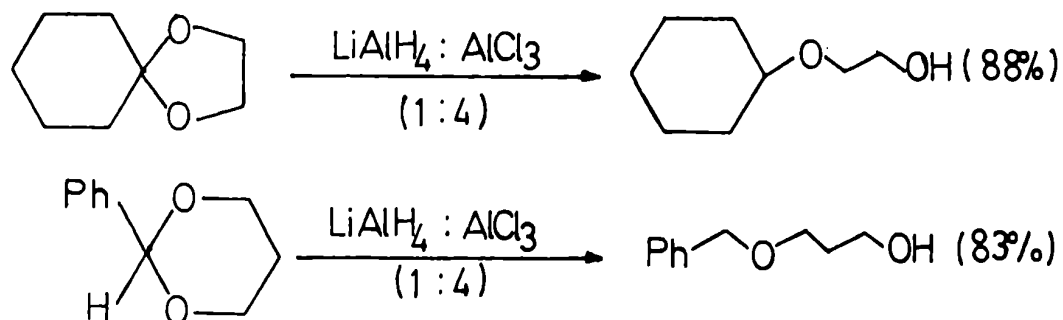
II.3.- Hidrogenólisis de acetales y cetales acíclicos

Como es sabido el hidruro de aluminio y litio no reduce acetales o cetales. Sin embargo Eliel y Rerick²⁹ probaron que una mezcla hidruro de aluminio y litio - tricloruro de aluminio (1:4) reducía estos compuestos a los éteres correspondientes como se observa en los siguientes ejemplos:

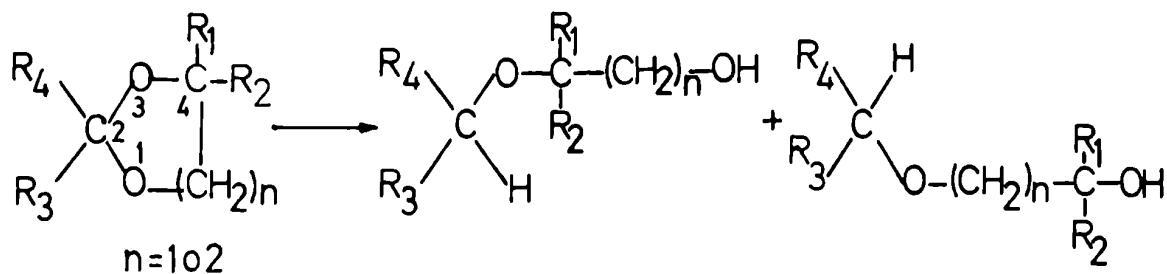


II.4.- Hidrogenólisis de acetales y cetales cíclicos

En un trabajo posterior Eliel y Badding³⁰ aplican esta reacción a acetales y cetales cíclicos. Algunos ejemplos son:



En el caso de acetales o cetales cíclicos asimétricos existen dos posibles productos de apertura:

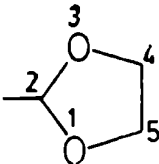

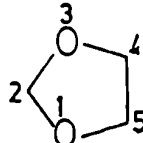
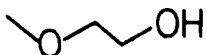
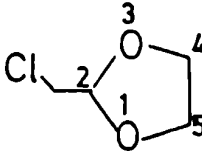
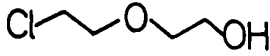


El comportamiento de estos compuestos fue estudiado por Eliel, Badding y Rerick³¹ y Leggetter y Brown^{32,33}, que llegaron a las siguientes conclusiones:

a.- Los sustituyentes de C-2 ejercen un marcado control sobre la velocidad de reducción, mientras que los sustituyentes de los carbonos 4 ó 5 (en los anillos de dioxolano) prácticamente no influyen sobre la misma. Los grupos dadores de electrones (metilo, fenilo, etc.) sobre C-2 aceleran la reacción, mientras que los a-

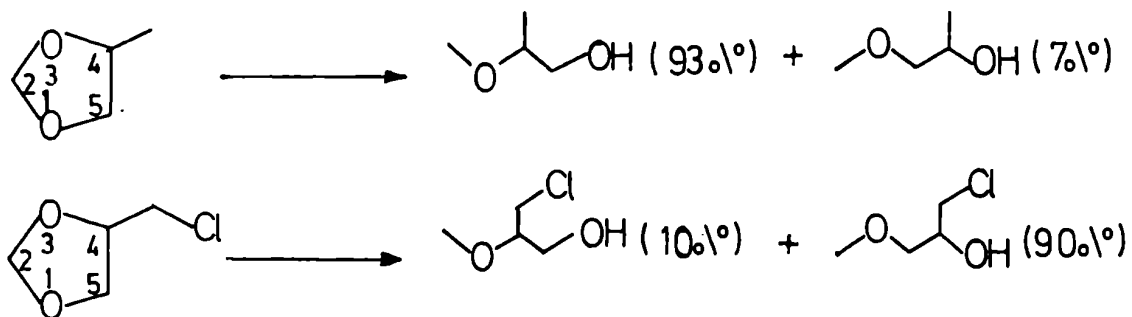
tractores (clorometil, diclorometil, etc.) la retardan o impiden; como puede observarse al comparar los tiempos de reducción de los tres compuestos de la tabla 1.

TABLA 1: Efecto de los sustituyentes de C-2 sobre la velocidad de reducción del anillo de 1,3-dioxolano.

Compuesto	Tiempo de reducción total (horas)	Producto
	1	
	24	
	48	

b.- Los sustituyentes de C-4 y C-5 en los anillos de dioxolano ejercen un marcado control en la dirección de apertura del anillo. Un grupo dador de electrones favorece la ruptura C-O más lejana, mientras que un grupo atractor de electrones favorece la ruptura C-O más cercana, como puede observarse al comparar los productos obtenidos por reducción de los compuestos de la tabla 2.

TABLA 2: Control ejercido por los sustituyentes de C-4 y C-5 en la apertura de anillos de 1,3-dioxolano*.



* Los porcentajes se refieren al total de producto de apertura.

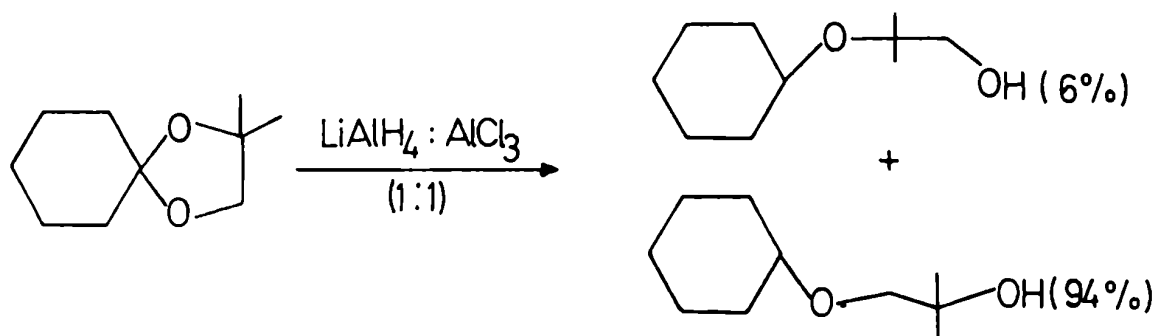
Estos resultados se pueden interpretar en base al mecanismo propuesto para este tipo de reducciones (Fig.3).

Si los grupos unidos a C-2 (R_3 y R_4) son dadores de electrones favorecerían la formación del catión acelerando la reacción lo cual explica el punto a.-

Si los grupos unidos a C-4 (R_1 y R_2) son dadores de electrones favorecerían la ruta A (Ruptura C_2-O_1) por estar más cercanos a la carga positiva. Si en cambio R_1 y R_2 son atractores de electrones favorecerían la ruta B (Ruptura C_2-O_3). Esto explica el punto b.-

Hasta ahora sólo hemos considerado factores eléctricos. Sin embargo se observó que cuando R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son grupos alquilo la reacción sigue la ruta B dando el alcohol terciario, contrariamente a lo esperado por el análisis de los factores eléctricos. Esto se debe a que en la ruta A en el intermediario catiónico los grupos R_1 , R_2 y R_3 , R_4 están próximos con la consiguiente repulsión estérica; en cambio en la ruta B dichos grupos se hallan alejados.

Un ejemplo de esto último es el siguiente^{32,33}:



Los porcentajes se refieren al total del producto de apertura.

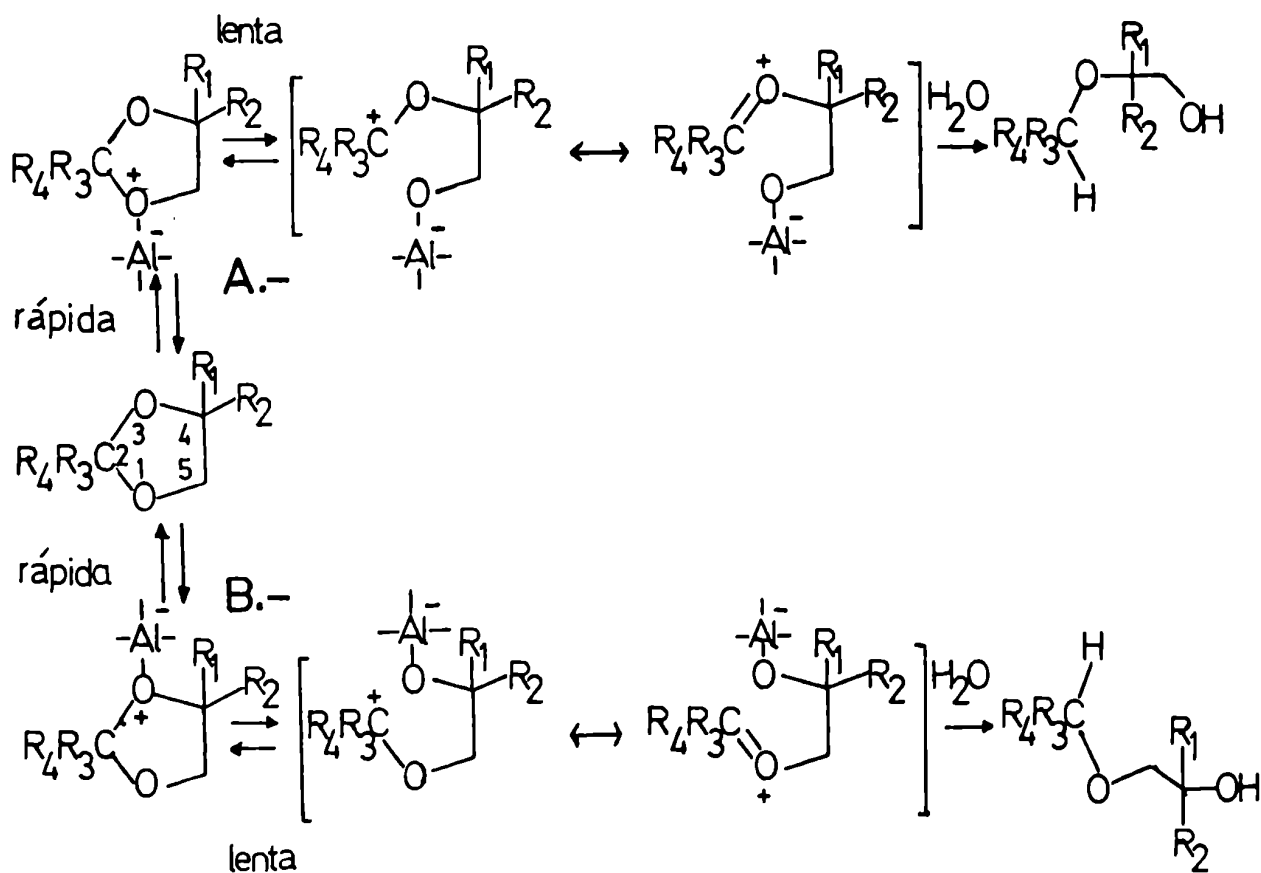
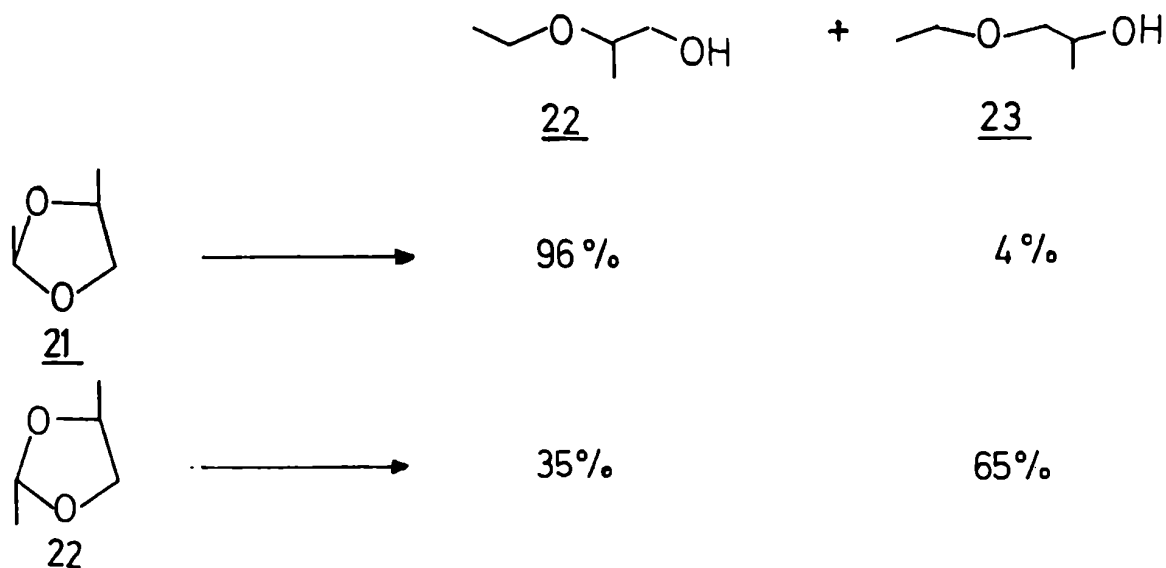


FIGURA 3: Mecanismo de reducción de anillos de 1,3- dioxolano.
 A.- Ruptura $\text{C}_2 - \text{O}_1$. B.- Ruptura $\text{C}_2 - \text{O}_3$.

En síntesis: La velocidad de reacción sólo depende de los sustituyentes de C-2. La dirección de apertura está controlada por factores eléctricos, cuando por lo menos uno de los cuatro grupos R_1 , R_2 , R_3 o R_4 es hidrógeno, y por factores estéricos cuando R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son grupos alquilo.

Sin embargo en los 1,3-dioxolanos-2,4-disustituídos, que son capaces de presentar isomería cis-trans, la proporción de ruptura de la unión C_2-O_1 y C_2-O_3 depende precisamente del isómero de partida ³⁴. Por ejemplo: por tratamiento del cis-2,4-dimetil-1,3-dioxolano (21) con una mezcla equimolecular de hidruro de aluminio y litio - tricloruro de aluminio en éter etílico se obtuvo 2-etoxi-1-propanol (22) y 1-etoxi-2-propanol (23) en una relación 96:4 (Tabla 3), obteniéndose así como producto principal el predicho por factores eléctricos (Fig. 3, pág.14). Cuando se trató el isómero trans (24) de la misma forma se obtuvo en cambio como producto mayoritario el 1-etoxi-2-propanol (23) (relación 65:35 respecto del 2-etoxi-2-propanol (22)) (Tabla 3) contrariamente a lo esperado. En este último caso existe algún efecto estérico adicional pese a que R_2 y R_4 son hidrógenos.

TABLA 3: Hidrogenólisis de los isómeros cis (21) y trans (24) del 2,4-dimetil-1,3-dioxolano*-



*Los porcentajes se refieren al total del producto de apertura.

II.5.- Diferencia de velocidad en la hidrogenólisis de anillos de 1,3-dioxano y 1,3-dioxolano.

Brown y col.^{35,36} realizaron experiencias donde medían la diferencia de velocidad de reducción entre anillos de 1,3-dioxolano y 1,3-dioxano. En una serie de mediciones (Tabla 4) se redujeron compuestos equivalentes de 1,3-dioxolano y 1,3-dioxano con hidruro de aluminio y litio - tricloruro de aluminio (1:1) en un mismo recipiente. Luego de unos minutos se detenía la reacción y se medía el porcentaje de reducción de cada compuesto. Los resultados se dan en la tabla 4.

TABLA 4: Medición de las diferencias de reactividad de los anillos de 1,3-dioxolano y 1,3-dioxano frente al hidruro de aluminio y litio - tricloruro de aluminio (1:1).

Experiencia	Compuesto	Tiempo de reducción (min.)	% de reducción
1	2-fenil-1,3-dioxolano	20	100
	2-fenil-1,3-dioxano		30
2	2,2,4-tetrametil-1,3-dioxolano	20	41
	2,2,4-tetrametil-1,3-dioxano		92
3	2-metil-1,3-dioxolano	120	66
	2-metil-1,3-dioxano		0
4	4-metil-1,3-dioxolano	120	40
	4-metil-1,3-dioxano		0

De los resultados de la tabla 4 se concluye que en los anillos donde por lo menos uno de los sustituyentes de C-2 es hi-

drógeno (o sea acetales; R_3 y/o $R_4 = H$, Fig.3, pág.14) la reducción de los anillos de cinco átomos (1,3-dioxolano) es más rápida que la de los de seis átomos (1,3-dioxano) (experiencias 1,3 y 4; tabla 4). En cambio en los anillos donde los dos sustituyentes de C-2 son grupos alquilo (o sea cetales; $R_3 = R_4 = \text{alquilo}$, Fig.3, pág.14) la reducción de los anillos de seis átomos (1,3-dioxano) es ahora mayor que la de los de cinco átomos (1,3-dioxolano) (experiencia 2; tabla 4).

Una explicación a estos resultados es la siguiente: como vimos en la figura 3 (pág.14) el paso lento de la reacción es la formación del ión oxocarbonio. Para que dicho ión llegue a formarse se requiere que en el estado de transición exista una coplanaridad entre O-1, C-2, O-3 y C-4 (Fig.4). Esta coplanaridad se logra más fácilmente en los anillos de 1,3-dioxolano (Fig.4A) que en los de 1,3-dioxano (Fig.4B) debido a la gran distorsión requerida en este último caso como se ve en la figura 4. Esto explica por que los acetales de los 1,3-dioxolanos se reducen más rápidamente que los de 1,3-dioxanos. Sin embargo en los cetales (cuando ambos grupos de C-2 son alquilo) la velocidad de reducción se invierte (experiencia 2, tabla 4). Esto se debe a interacciones 1,3-diaxiales entre uno de los grupos alquilo de C-2 (R_2 en la figura 4C) y los sustituyentes axiales de C-4 y C-6, que desestabilizan el compuesto y por lo tanto aceleran la formación del ión intermedio.

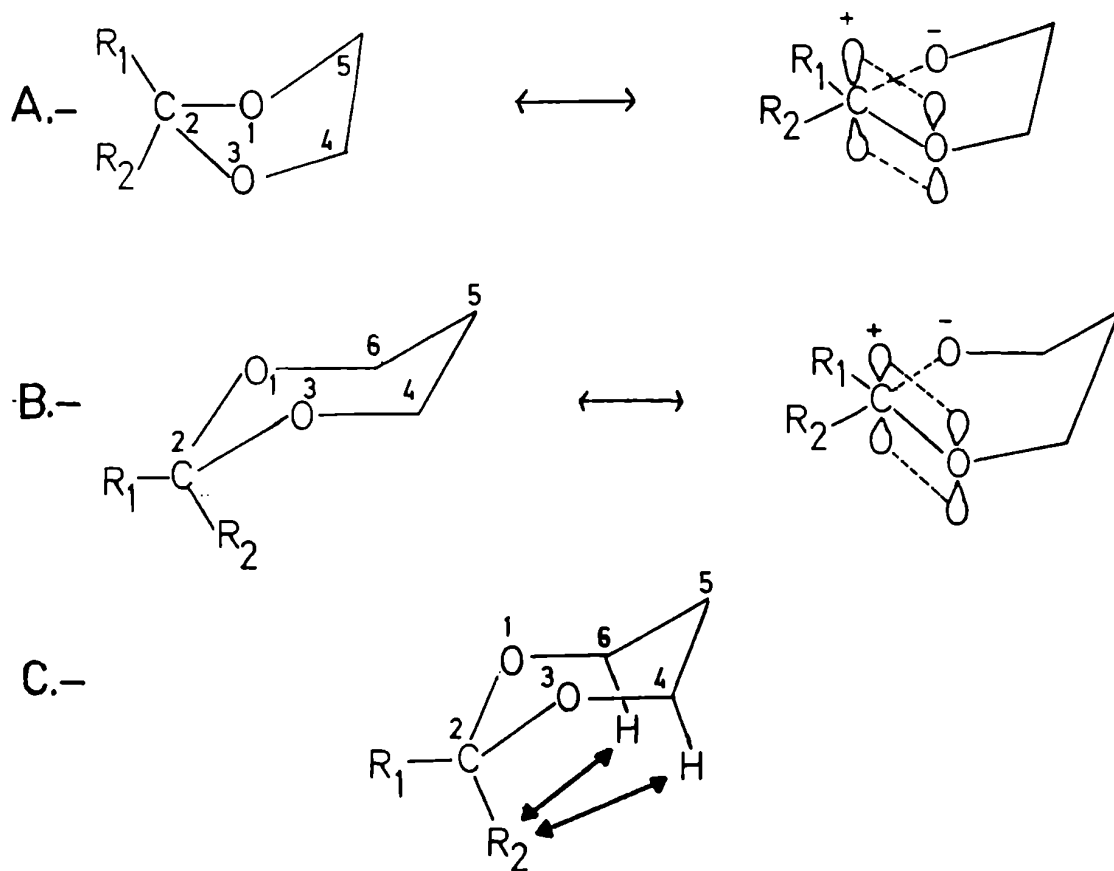


FIGURA 4: A.- 1,3-dioxolano, poca distorsión
 B.- 1,3-dioxano, mucha distorsión
 C.- 1,3-dioxano, interacciones 1,3-diaxiales entre R₂ y H₄ y H₆.

II.6.- Hidrogenólisis de acetales y cetales cíclicos en hidratos de carbono

Los primeros en estudiar la apertura de acetales y cetales en hidratos de carbono fueron Bhattacharjee y Gorin³⁷. Estudiaron la reacción de los cetales y acetales de glucofuranosas 1,2-5,6-di-O-sustituidas (Fig.5). En todos los casos se obtuvieron los 6-O-alkil derivados, sin que los grupos 1,2-O-isopropilidén o 1,2-O-ciclohexilidén sufrieran apertura.

La dirección de ruptura de los anillos de 5,6-O-isopropilidén, 5,6-O-ciclohexilidén y 5,6-O-bencilidén, está determinada por factores eléctricos ya que el C-6 primario es mejor dador de electrones que el C-5 secundario y por lo tanto la ruptura ocurrirá en la unión C-O más lejana al centro dador de electrones, en nuestro caso la unión C₅-O (Fig.5)

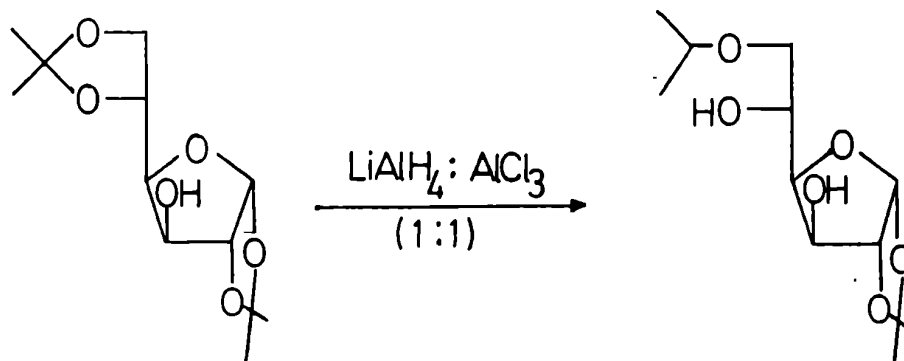


FIGURA 5: Hidrogenólisis de acetales y cetales de las glucofuranosas 1,2-5,6-di-O-sustituidas.

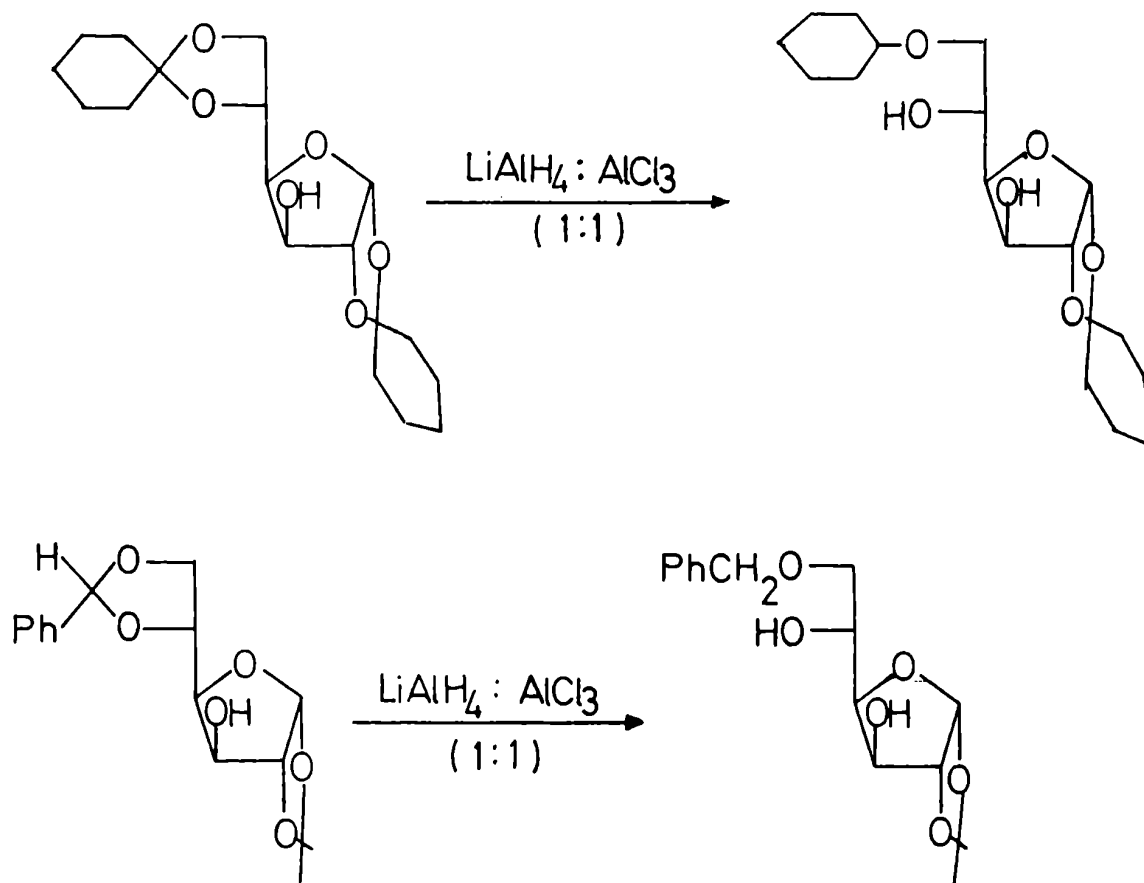


FIGURA 5: (Continuación)

II.7.- Hidrogenólisis de los anillos de dioxano de los bencilidén derivados de hidratos de carbono.

En el mismo trabajo Bhattacharjee y Gorin³⁷ y posteriormente Lipták y col.^{38,39} estudiaron la apertura de 4,6-O-bencilidén derivados de hexopiranosidos cuyos resultados se detallan en la tabla 5.

En la parte A se comparan los resultados obtenidos con distintos D-glucopiranosidos. Con excepción del compuesto 29, siempre se obtienen los 4-O-bencil derivados como producto exclusivo.

Comparando los compuestos 25 y 26 se observa que el tipo de sustituyente anomérico no tiene influencia alguna en la dirección de apertura. Por comparación de los compuestos 26 y 27 se concluye que tampoco influye el tipo de configuración anomérica. De 26 y 28 surge que tampoco el tipo de sustituyente de C-2 influye en la regioselectividad de la apertura. De 28 y 29 se observa que el tipo de sustituyente de C-3 es el que sí tiene influencia en la dirección de apertura.

En la parte B se dan los resultados obtenidos para dos casos de D-manopiranosidos. Ya vimos que ni la configuración ni el tipo de sustituyente anomérico tiene influencia en la dirección de apertura, por lo tanto la comparación de 36 con 25, 26 o 27 nos dice que tampoco la configuración del C-2 influye en la apertura (ya habíamos visto que el tipo de sustituyente de C-2 tampoco influía). Considerando que ni el C-1 ni el C-2 tienen influencia alguna, de la comparación de 36 y 37 se vuelve a concluir lo ya visto en cuanto a que el tipo de sustituyente de C-3 es el que influye en la selectividad de la apertura.

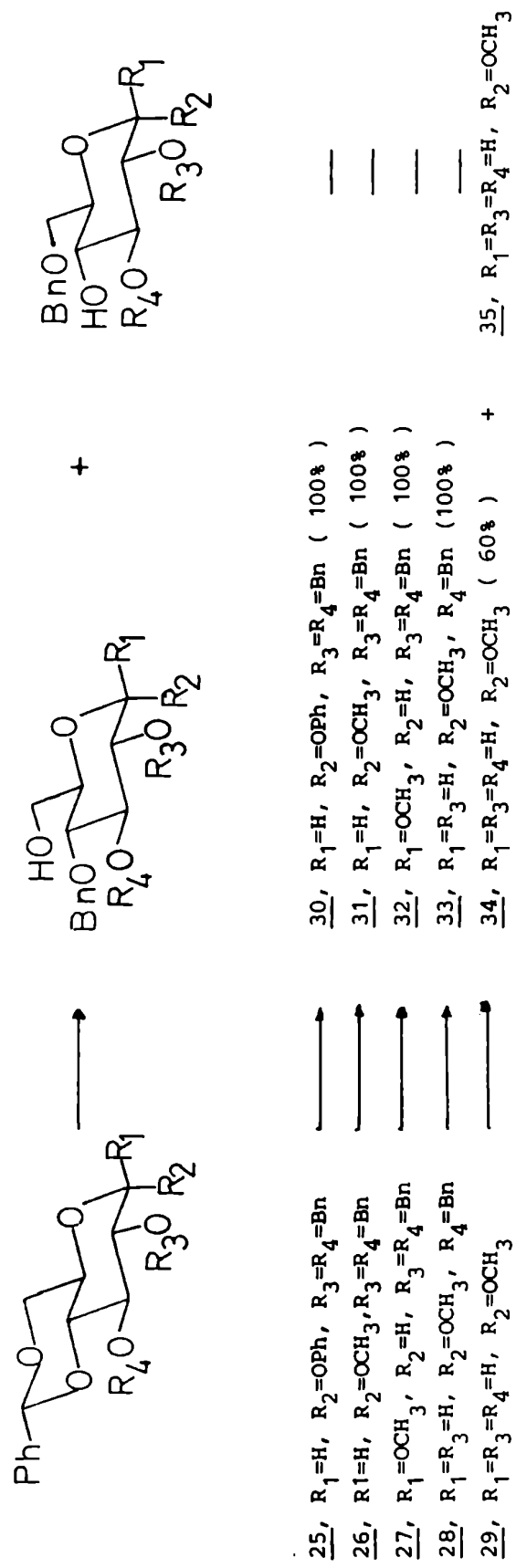
En la parte C se comparan los resultados obtenidos con D-galactopiranosidos. De la comparación de 41, 42, 43 y 44 se ratifica que el tipo de sustituyente y la configuración del centro anomérico no ejercen control sobre la apertura del anillo de 1,3-dioxolano. De la comparación de 45 con cualquiera de los compuestos anteriores se observa nuevamente la influencia del tipo de sus

tituyente de C-3. Igual conclusión se saca al comparar 46 y los compuestos anteriores. Por último si se comparan los resultados obtenidos en la reducción de los compuestos 43 de la serie D-galacto y 25 de la serie D-gluco los cuales sólo difieren en la configuración de C-4 se observa que como era lógico de suponer también la configuración de dicho carbono influye en la dirección de apertura.

De todo esto podemos resumir lo siguiente: la regioselectividad de la hidrogenólisis de los 4,6-O-bencilidén derivados de hexopiranosidos sólo se ve influenciada por el tipo de sustituyente de C-3 y por la configuración relativa de los carbonos 3 y 4 (ecuatorial-ecuatorial en la serie D-gluco y D-mano (Fig.6B) y ecuatorial -axial en la serie D-galacto (Fig.6A)). En todas las series a medida que disminuye el tamaño del sustituyente de C-3 va aumentando la proporción del 6-O-bencil derivado, que es lo que se observa al comparar 28 y 29 de la serie D-gluco, 36 y 37 de la serie D-mano y 41, 42, 43 y 44 con 45 y este a su vez con 46 de la serie D-galacto. Esto se debe probablemente a que un grupo voluminoso en C-3 impide en alguna medida la coordinación del reactivo AlH_2Cl con el par de electrones del oxígeno de C-4 y por lo tanto se coordina preferencialmente con el oxígeno de C-6 produciendo la ruptura O_6-C dando el 4-O-bencil derivado (Fig.6). Este efecto es más marcado en las series D-gluco y D-mano (Tabla 5A y B respectivamente) debido a la configuración relativa ecuatorial-ecuatorial entre los carbonos 3 y 4 con lo cual los oxígenos de dichos carbonos se hallan más cercanos en el espacio (Fig.6B) que en el caso de la serie D-galacto (Fig.6A), donde debido a la configuración relativa ecuatorial-axial de dichos carbonos los oxígenos se hallan más alejados. Esto explica el hecho de que en la serie D-galacto se obtenga mayor proporción de 6-O-bencil derivados que en las series D-gluco y D-mano.

TABLA 5: Hidrogenólisis de 4,6-O-bencilidén derivados de:

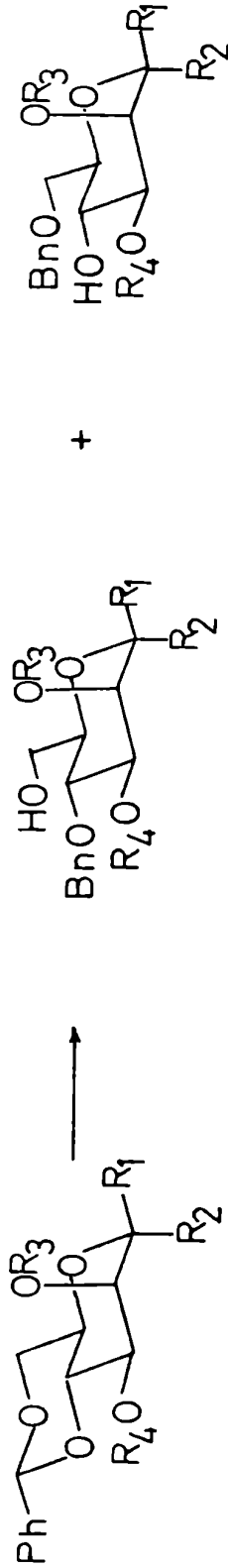
A.- D-glucopiranosidos*



* Los porcentajes se refieren al total de producto de apertura.

TABLA 5 : (Continuación)

B.- D-manopiranosidos*



36, R₁=H, R₂=OBn, R₃=R₄=Bn

37, R₁=R₃=R₄=H, R₂=OCH₃

38, R₁=H, R₂=OBn, R₃=R₄=Bn (100%)

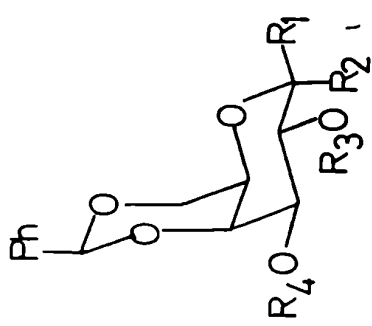
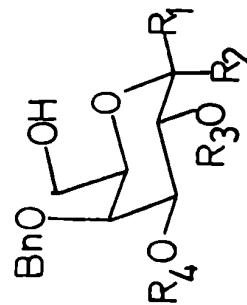
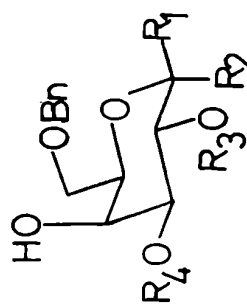
39, R₁=R₃=R₄=H, R₂=OCH₃ (80%)

40, R₁=R₃=R₄=H, R₂=OCH₃ (20%)

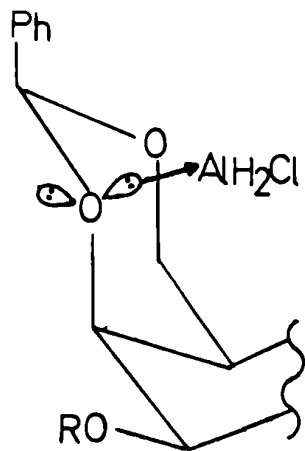
* Los porcentajes se refieren al total de producto de apertura.

TABLA 5: (Continuación)

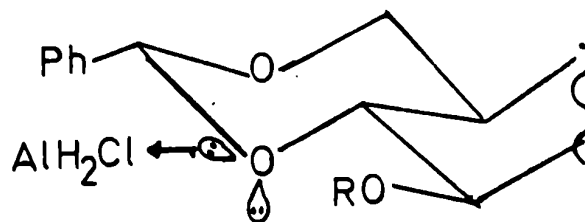
C.- D-galactopiranosidos*

		
<p>41, R₁=OPh, R₂=H, R₃=R₄=Bn</p>	<p>47, R₁=OPh, R₂=H, R₃=R₄=Bn (87%)</p>	<p>52, R₁=OPh, R₂=H, R₃=R₄=Bn (13%)</p>
<p>42, R₁=OBn, R₂=H, R₃=R₄=Bn</p>	<p>48, R₁=OBn, R₂=H, R₃=R₄=Bn (95%)</p>	<p>53, R₁=OBn, R₂=H, R₃=R₄=Bn (5%)</p>
<p>43, R₁=H, R₂=OPh, R₃=R₄=Bn</p>	<p>49, R₁=H, R₂=OPh, R₃=R₄=Bn (90%)</p>	<p>54, R₁=H, R₂=OPh, R₃=R₄=Bn (10%)</p>
<p>44, R₁=H, R₂=OBn, R₃=R₄=Bn</p>	<p>50, R₁=H, R₂=OBn, R₃=R₄=Bn (90%)</p>	<p>55, R₁=H, R₂=OBn, R₃=R₄=Bn (10%)</p>
<p>45, R₁=OPh, R₂=H, R₃=R₄=Me</p>	<p>51, R₁=OPh, R₂=H, R₃=R₄=Me (40%)</p>	<p>56, R₁=OPh, R₂=H, R₃=R₄=Me (60%)</p>
<p>46, R₁=R₃=R₄=H, R₂=OMe</p>	<p>57, R₁=R₃=R₄=H, R₂=OMe (100%)</p>	

* Los porcentajes se refieren al total de producto de apertura.



A.-



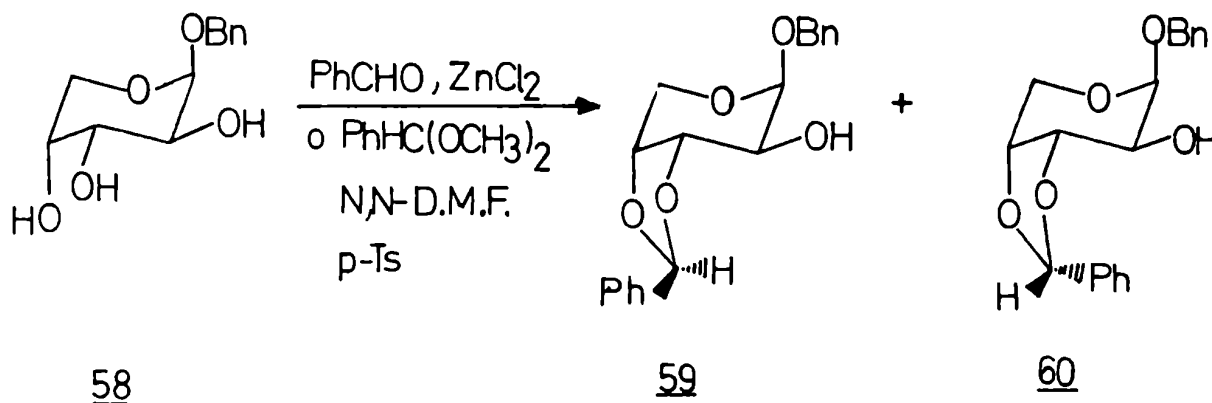
B.-

FIGURA 6: A.- Serie D-galacto, menor impedimento.
B.- Serie D-gluco y D-mano, mayor impedimento.

II.8.- Hidrogenólisis de los anillos de dioxolano de los bencilidén derivados de hidratos de carbono

Los piranósidos que contienen dos hidroxilos vecinales cis pueden formar con los reactivos adecuados dos derivados diastereoisómeros de 2-fenil-1,3-dioxolano que varían en la configuración del carbono 2 del anillo de 1,3-dioxolano. Por ejemplo: cuando se trató el bencil β -D-arabinopiranosido (58) con benzaldehído y cloruro de zinc como catalizador, se obtuvo una mezcla equimolecular de bencil exo-3,4-O-bencilidén- β -D-arabinopiranosido (59) y bencil endo-3,4-O-bencilidén- β -D-arabinopiranosido (60)⁴⁰.

El mismo resultado, aunque con mejor rendimiento total se obtuvo al tratar el bencil β -D-arabinopiranosido (58) con $\alpha\alpha$ -dimetoxitolueno en N,N-dimetilformamida y ácido p-toluensulfónico como catalizador.



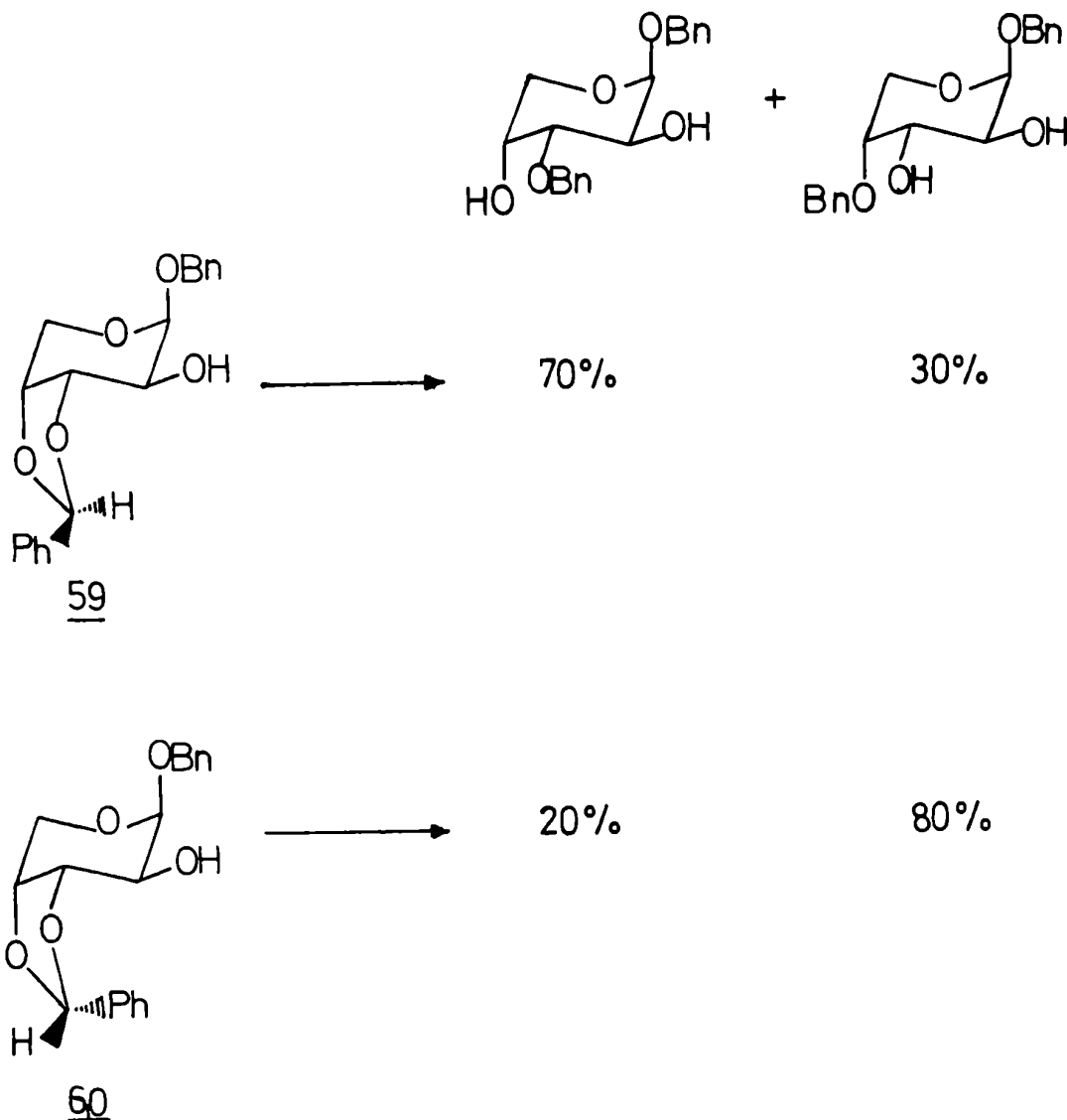
La configuración exo o endo se refiere siempre al grupo fenilo del anillo de 1,3-dioxolano.

Luego de numerosos trabajos y ejemplos Lipták y col.⁴⁰⁻⁴⁷ dedujeron las siguientes reglas empíricas para la apertura de 2-fenil-1,3-dioxolanos isómeros de hidratos de carbono con hidruro de aluminio y litio-tricloruro de aluminio (1:1): para los isómeros exo, el reactivo (AlH_2Cl) ataca preferencialmente al oxígeno axial del anillo de dioxolano dando como producto principal aquél que contiene un hidroxilo axial y un O-bencilo ecuatorial. Para los isómeros endo, el reactivo

(AlH_2Cl) ataca preferencialmente al oxígeno ecuatorial dando como producto principal aquél que contiene un hidroxilo ecuatorial y un O-bencilo axial. Ejemplos de esto se observan en la tabla 6.

TABLA 6: Hidrogenólisis de los anillos de dioxolano de los bencilidén derivados de:

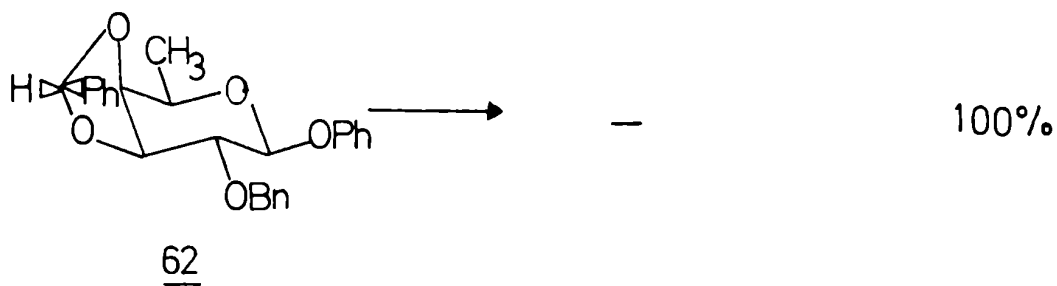
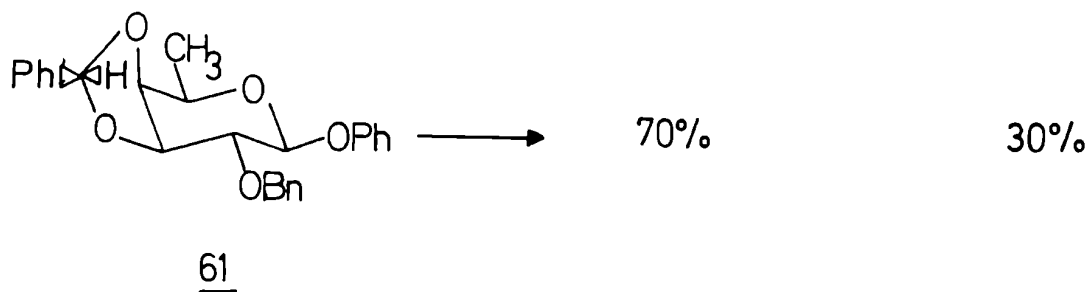
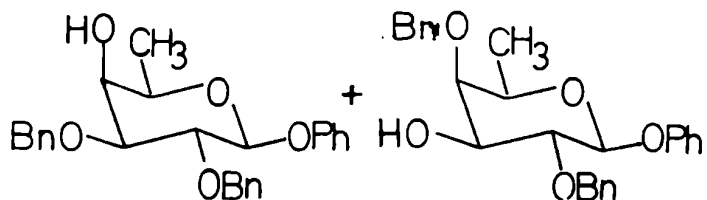
A.- bencil exo (59) y bencil endo (60) -3,4-O-bencilidén- β -D-ara-binopiranosido.*



* Los porcentajes se refieren al total del producto de apertura.

TABLA 6: (Continuación)

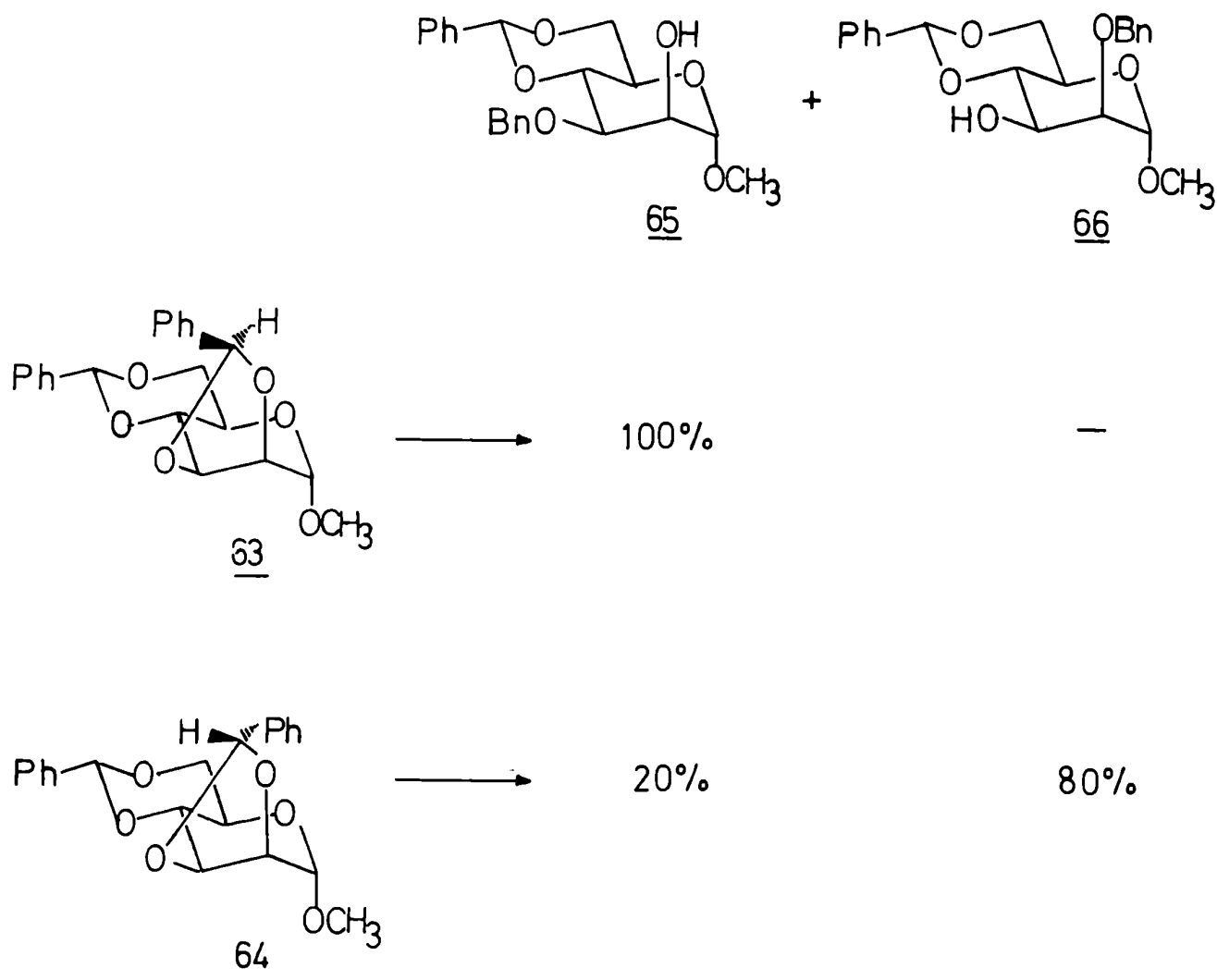
B.- fenil 2-O-bencil-exo (61) y fenil 2-O-bencil-endo (62) -3,4-O-bencilidén- β -D-fucopiranosido.*



* Los porcentajes se refieren al total del producto de apertura.

TABLA 6: (Continuación)

C.- metil exo (63) y metil endo (64) -2,3:4,6-di-O-bencilidén-
 α -D-manopiranosido *.



* Los porcentajes se refieren al total del producto de apertura.

En este último ejemplo es destacable la selectividad ya demostrada ^{35,36} en la apertura reductiva de los anillos de 1,3-dioxolano frente a la inercia de los anillos de 1,3-dioxano. Esta selectividad en la apertura de los anillos de 1,3-dioxolano es muy útil en la obtención de azúcares parcialmente protegidos difíciles de obtener

por otros métodos.

El hecho de que la dirección de apertura dependa de la configuración del carbono 2 del anillo de dioxolano indica claramente que el control de la misma se debe principalmente a factores estéricos, de la misma forma que en los isómeros cis (21) y trans (24) del 2,4-dimetil-1,3-dioxolano vistos anteriormente³⁴ (Tabla 3, pág.15).

II.9.- Isomerización en la hidrogenólisis de los anillos de dioxolano de bencilidén derivados de hidratos de carbono.

La hidrogenólisis de 1,6-anhidro-endo-3,4-0-bencilidén- β -D-galactopiranososa (67) dio como era de esperar la 1,6-anhidro-3-0-bencil- β -D-galactopiranososa (71)⁴⁸ (Fig.7). Sin embargo la hidrogenólisis del isómero exo (68) fue más dificultosa y dio también, en lugar del 4-0-bencil derivado (72), la 1,6-anhidro-3-0-bencil- β -D-galactopiranososa (71). De la misma forma los dos estereoisómeros exo (70) y endo (69) de la 2-0-alil-1,6-anhidro-3,4-0-bencilidén- β -D-galactopiranososa dieron 2-0-alil-1,6-anhidro-3-0-bencil- β -D-galactopiranososa (73) (Fig.7).

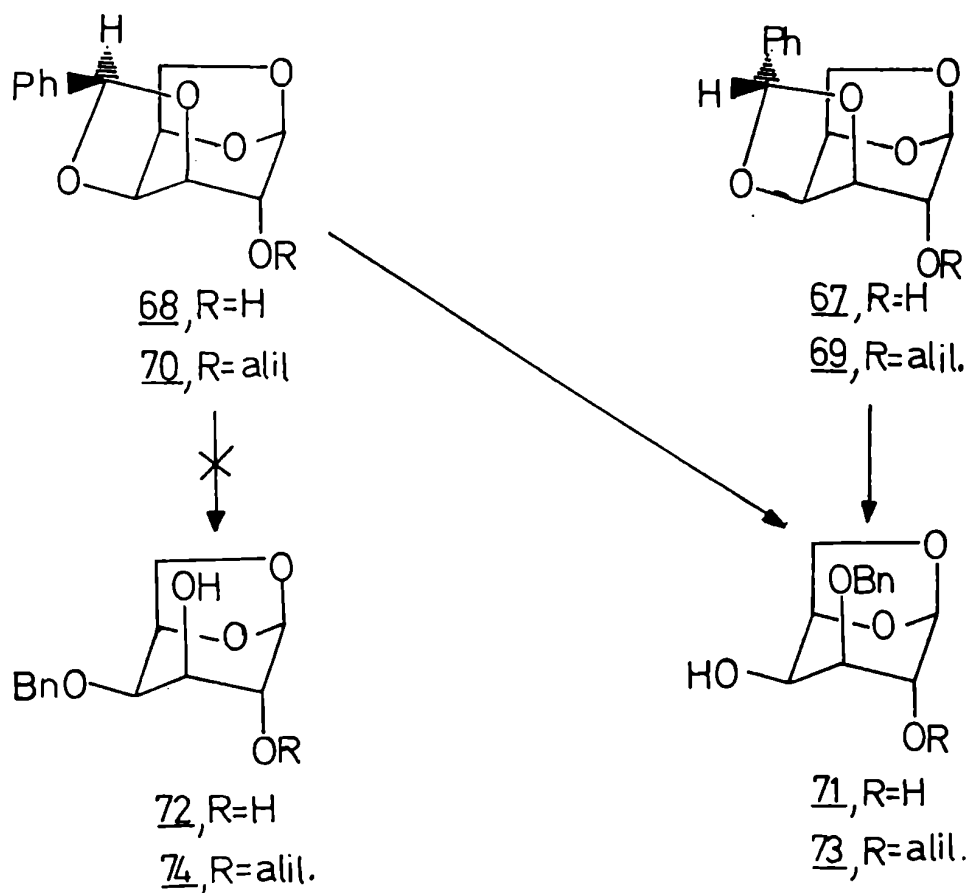
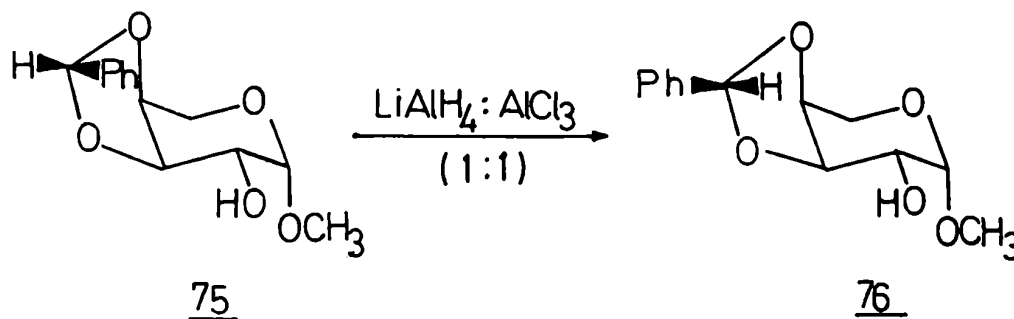


FIGURA 7: Anomalías en la apertura de los anillos dioxolano de los bencilidén derivados 68 y 70.

Una probable explicación a esta anomalía, según los autores, es que previo a la apertura hidrogenolítica ocurre una isomerización de exo a endo, dando este último el 3-O-bencil derivado.

Otra explicación es que debido a la rígida conformación 1C_4 de los derivados de 1,6-anhidro- β -D-galactopiranososa el ataque del reactivo al O-3 esté estéricamente impedido y por lo tanto en los isómeros exo el ataque ocurra también en O-4 aunque en forma más lenta que en los isómeros endo.

La primer explicación se ve avalada por los resultados obtenidos posteriormente por Lipták y col.⁴⁹. Por tratamiento de una solución de metil endo-3,4-O-bencilidén- β -L-arabinopiranosido (75) con hidruro de aluminio y litio-tricloruro de aluminio (1:1) se observó al cabo de diez minutos de reacción, además de los productos de apertura, la aparición del isómero exo (76).

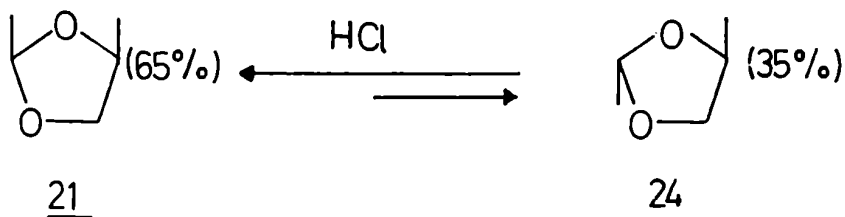


Este hecho demuestra que la isomerización puede ocurrir en las condiciones de reacción simultáneamente con la apertura reductiva y explica también el hecho de que estas aperturas no sean totalmente selectivas, como se observa en los resultados de la tabla 6 (Pág.28,29 y 30), obteniéndose casi siempre además del producto principal predecible por las reglas ya enunciadas (pág.27 y 28) el otro isómero, aunque en menor proporción.

Veremos ahora algunos ejemplos de isomerizaciones de

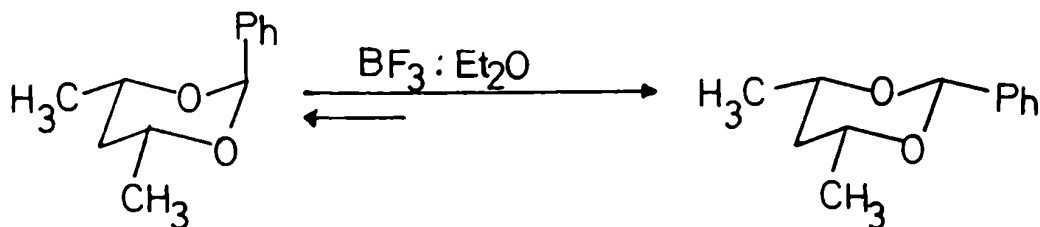
anillos de dioxolano y dioxano que avalan la primer hipótesis.

Cuando se burbujea ácido clorhídrico anhidro en una solución de cis-2,4-dimetil-1,3-dioxolano (21), se obtiene en el equilibrio una relación de isómeros cis (21) a trans (24) de 65 a 35. Igual proporción se obtuvo partiendo del isómero trans (24)⁵⁰.



El hecho de que el isómero cis (21) sea el más estable se explica según Harešnape⁵¹ por las energías de tensión de ambos isómeros. Por su parte Leggetter y Brown³⁴ obtuvieron los mismos resultados pero utilizando tricloruro de aluminio como catalizador. También demostraron que con hidruro de aluminio y litio-tricloruro de aluminio (1:1) ocurre isomerización aunque con la lógica apertura del anillo de dioxolano.

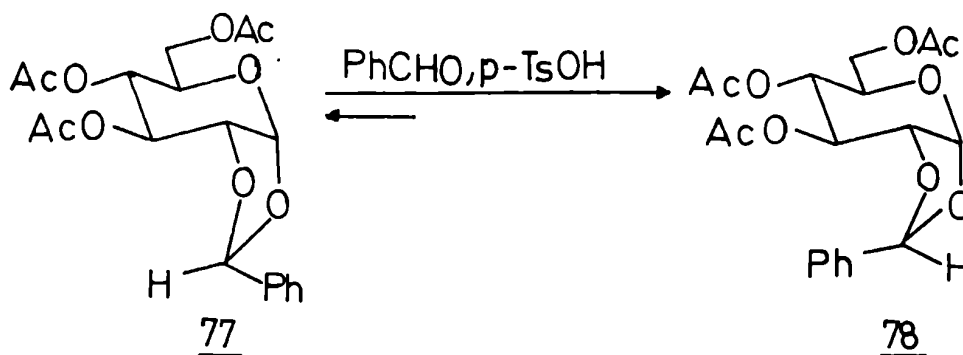
Como ejemplo de isomerización en los anillos de dioxano daremos el siguiente⁵²:



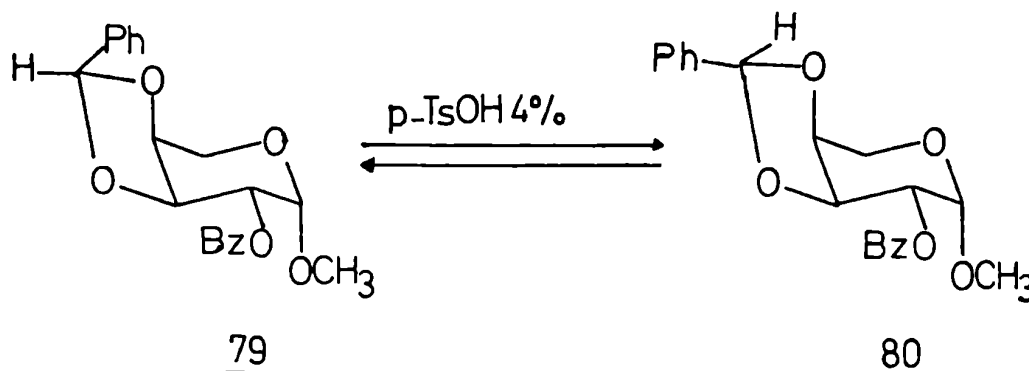
El mismo resultado fue obtenido posteriormente utilizando resina ácida como catalizador⁵³.

Como es lógico en los anillos de 1,3-dioxano el isómero con el sustituyente de C-2 ecuatorial es el preponderante.

Partiendo de 3,4,6-tri-O-acetil-exo-1,2-O-bencilidén- α -D-glucopiranososa (77) en solución de cloroformo deuterado por agregado de benzaldehído y ácido p-toluensulfónico a 35° luego de 164 horas se llega a un equilibrio donde la relación de isómeros endo (78) a exo (77) es 2,8:1. La isomerización se siguió por espectroscopía de R.M.N.- ^1H ⁵⁴.

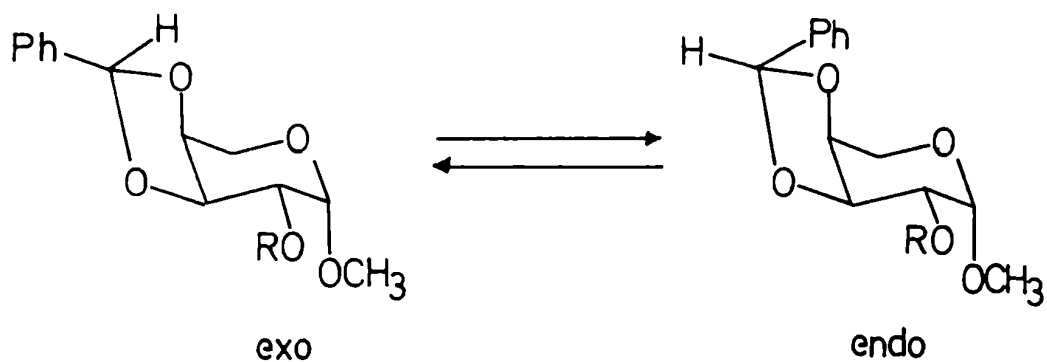


Otro ejemplo es el del metil 2-O-benzoil-3,4-O-endo-bencilidén- β -L-arabinopiranosido (79) que en presencia de ácido p-toluensulfónico en condiciones anhidras da una mezcla equimolecular de ambos isómeros⁵⁵.



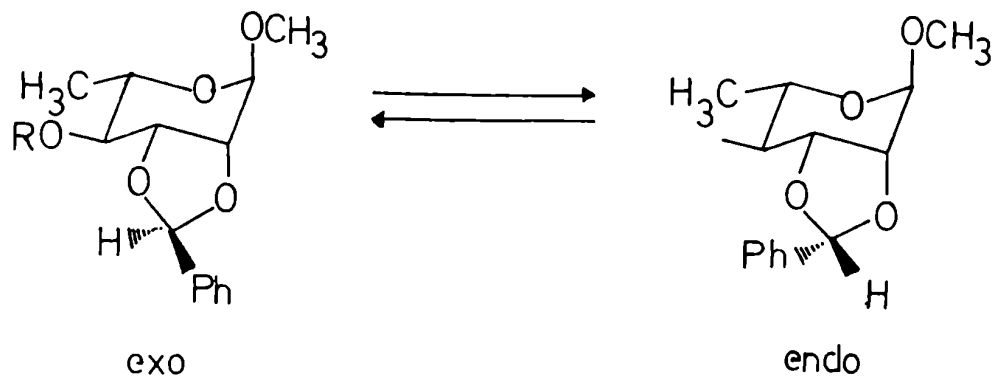
Finalmente Lipták y col.⁴⁹ investigaron la isomerización de derivados de metil 3,4-0-bencilidén- β -L-arabinopiranosidos (Tabla 7) y de metil 2,3-0-bencilidén- α -L-ramnopiranosidos (Tabla 8) en presencia de cantidades catalíticas de tricloruro de aluminio, obteniéndose en la mayoría de los casos una relación aproximadamente equimolecular de isómeros (Tablas 7 y 8)

TABLA 7: Isomerización de derivados de metil 3,4-0-bencilidén- β -L-arabinopiranosidos.



R	% isómeros	
	exo	endo
Bn	42,5	57,5
Ac	53,0	47,0
Me	48,0	52,0
H	46,5	53,5

TABLA 8: Isomerización de derivados de metil 2,3-O-bencilidén- α -L-ramnopiranosidos



R	% isómeros	
	exo	endo
Bn	52,0	48,0
Ac	60,5	39,5
Me	53,0	47,0
H	53,5	46,5

CAPITULO III

SINTESIS DE MONOMETILHEXOSAS

SINTESIS DE MONOMETILHEXOSAS

III.1.- Introducción

Los monometiléteres de hexosas se han sintetizado para ayudar a la elucidación estructural de mono, oligo y polisacáridos. La monometilhexosa más distribuida en la naturaleza es la 3-0-metil-manosa que se ha encontrado en polisacáridos de organismos inferiores^{56,57} y en lipopolisacáridos⁵⁸.

En hidrolizados de polisacáridos de suelo se detectaron 27 diferentes mono y di-0-metil-monosacáridos, entre ellos 2-0-metil-D-manosa (81) cuya presencia natural no se había descrito anteriormente⁵⁹.

En el presente capítulo se resumirán solamente los métodos de síntesis descritos en la literatura para la obtención de 2-0-metil-D-manosa (81) y de 5-0-metilhexosas, con el objeto de compararlos con los resultados en esta tesis.

III.2.- Síntesis de 2-0-metil-D-manosa (81)

En 1929 Pacsu y Kary⁶⁰ obtuvieron un monometil derivado de manosa que describieron como 4-0-metil-D-manosa ($[\alpha]_D^{20} = 7,38^\circ$ (H_2O)). Schnile⁶¹ demostró que la verdadera estructura de este compuesto era 2-0-metil-D-manosa (81), resultado que fue confirmado por Munro y Percival⁶² quienes repitieron la síntesis original y describieron el producto como jarabe ($[\alpha]_D^{20} = 4,3^\circ$ (H_2O)).

Los primeros en obtener la 2-0-metil-D-manosa (81) pu-
ra fueron el propio Pacsu y Trister⁶³. Básicamente la síntesis no difiere de las dos anteriores^{60, 62} (Fig.8): el metil α -D-manopiranosido (82) en ácido clorhídrico concentrado se trató con bencilmercaptano obteniéndose D-manosa-dibencilmercaptal (83) cristalino que por reacción con acetona y un catalizador ácido dio 3,4:5,6-di-0-isopropilidén-D-manosa-dibencilmercaptal (84). Este último se metiló con hidróxido de sodio-ioduro de metilo obteniéndose 2-0-metil-3,4:5,6-di-0-isopropilidén-D-manosa-dibencilmercaptal (85) que sin purificar se hidrolizó con una mezcla de etanol-ácido clorhídrico a reflujo aislándose 2-0-metil-D-manosa-dibencilmercaptal (86). Finalmente este último producto se trató con óxido de mercurio y cloruro de mercurio en metanol absoluto obteniéndose metil 2-0-metil- α -D-manofuranósido (87) cristalino que por hidrólisis con ácido clorhídrico diluido a reflujo dio 2-0-metil-D-manosa (81) cristalina (p.f. = $136^\circ-137^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = 7,0^\circ$ (c 2,88, H_2O) y luego de 24 horas $[\alpha]_D^{20} = 4,5^\circ$ (c 2,88, H_2O) que no variaba con el tiempo). El rendimiento total fue del 28%.

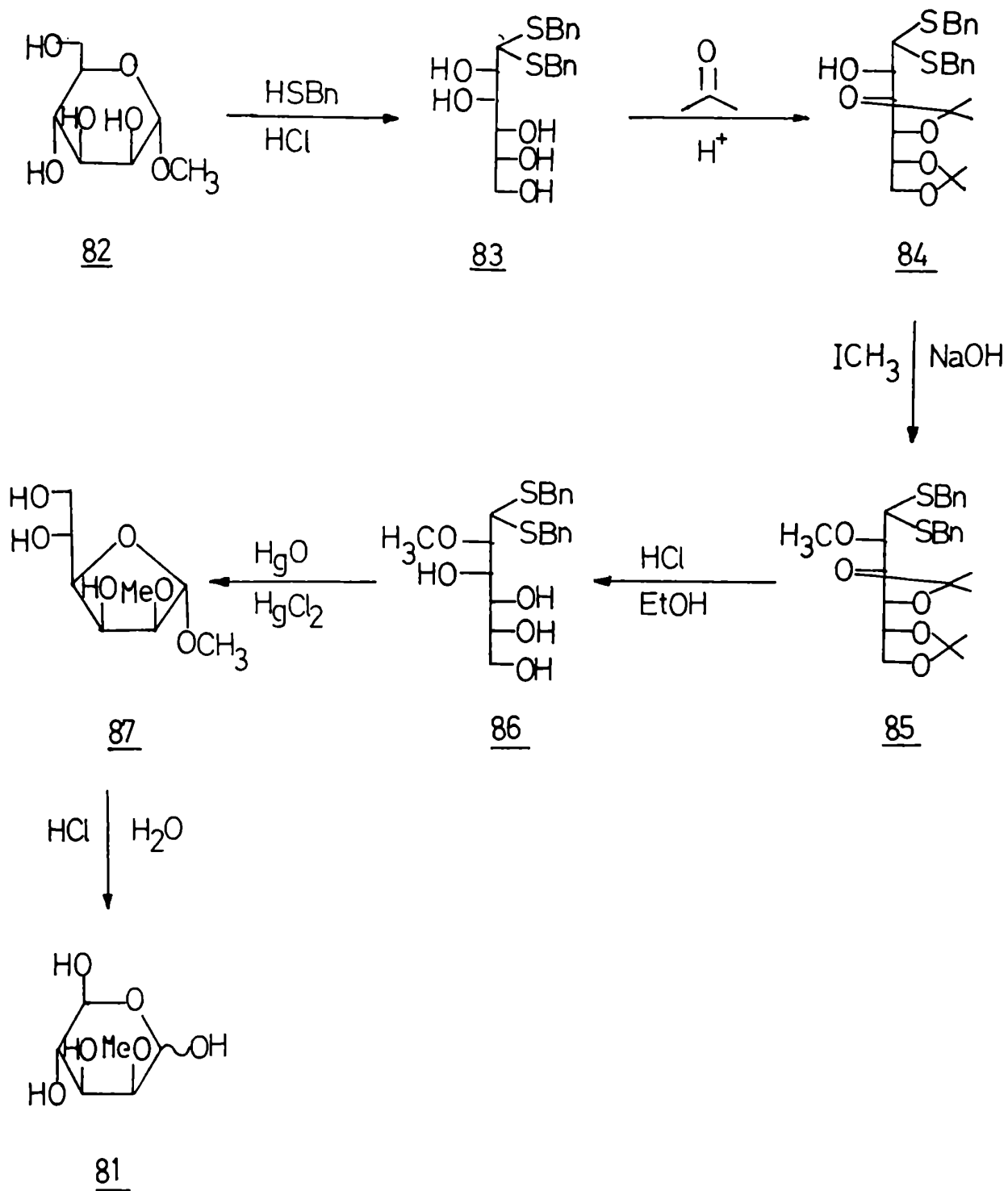


FIGURA 8: Síntesis de 2-O-metil-D-manosa (**81**) (Pacsu y Trister⁶³)

Una síntesis similar a la anterior es la que llevaron a cabo Curtis y Jones⁶⁴ (Fig.9): se trató D-manosa-dimetilmercaptal (88) con acetona anhidra, sulfato de cobre anhidro y ácido sulfúrico concentrado obteniéndose la 3,4:5,6-di-O-isopropilidén-D-manosa-dimetilmercaptal (89). Por metilación con ioduro de metilo y óxido de plata se aisló un producto que sin purificar se trató con etanol acuoso y ácido clorhídrico a reflujo eliminándose los grupos isopropilidén y tioacetal para dar 2-O-metil-D-manosa (81) con un rendimiento total del 22%

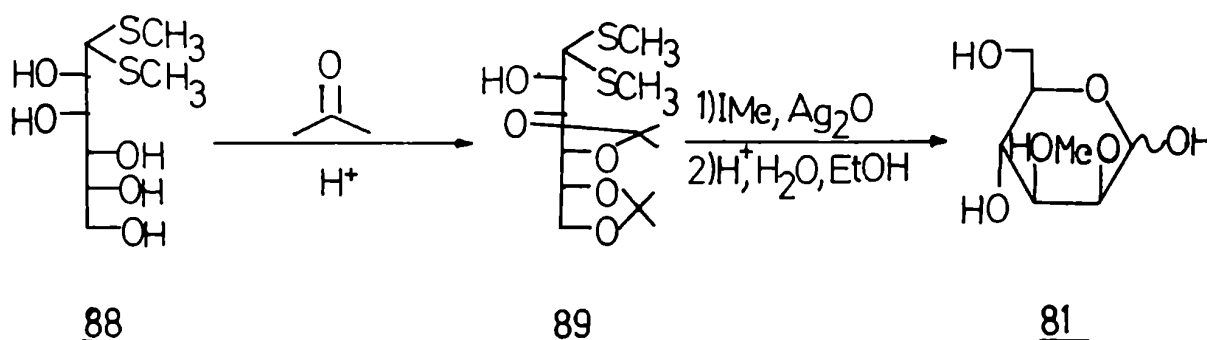


FIGURA 9: Síntesis de 2-O-metil-D-manosa (81) (Curtis y Jones⁶⁴)

En 1957 Aspinall y Zweifel⁶⁵ sintetizaron 2-O-metil-D-manosa (81) basándose en que en los anillos de ciclohexano los hidroxilos ecuatoriales se esterifican más rápidamente que los axiales^{66,67}. El esquema sintético es el siguiente (Fig.10): el metil 4,6-O-etilidén- α -D-manopiranosido (90) se trató con cloruro de p-toluensulfonilo en piridina obteniéndose el producto esterificado selectivamente en el hidroxilo ecuatorial de C-3, o sea el metil 4,6-O-etilidén-3-O-p-toluensulfonil- α -D-manopiranosido (91), que por posterior metilación con ioduro de metilo y óxido de plata dio el metil 4,6-O-etilidén-2-O-metil-3-O-p-toluensulfonil- α -D-manopiranosido (92). De este último producto se e-

liminó el grupo p-toluensulfonilo por tratamiento con amalgama de sodio (4%) en metanol: agua (9:1) obteniéndose el metil 4,6-O-etilidén-2-O-metil- α -D-manopiranosido que por hidrólisis ácida dio la 2-O-metil-D-manosa (81) cuyas constantes físicas coincidían con las dadas por Pacsu y Trister⁶³. El rendimiento total fue del 20%.

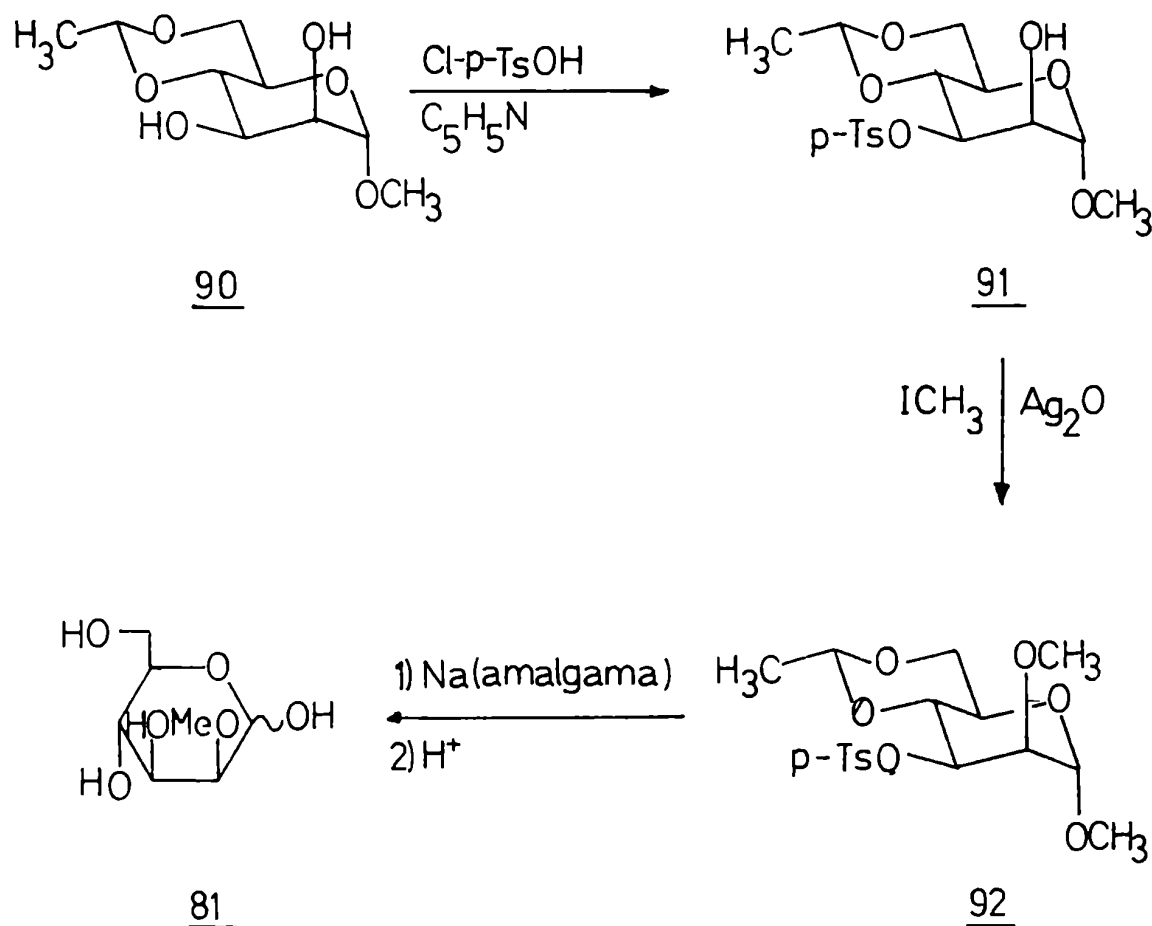


FIGURA 10: Síntesis de 2-O-metil-D-manosa (81) (Aspinall y Zweifel⁶⁵)

Una síntesis similar a la anterior fue la que llevaron a cabo Abbas y Haines⁶⁸, utilizando el 2,6-dimetoxibenzoilo como grupo protector en lugar del p-toluensulfonilo, debido a que si bien este último no sufre migraciones durante la metilación en medio básico, su remoción no es tan sencilla. La secuencia es la siguiente (Fig.11): el metil 4,6-O-bencilidén- α -D-manopiranosido (37) se trató con un mol de cloruro de 2,6-dimetoxibenzoilo en piridina obteniéndose como producto principal el metil 4,6-O-bencilidén-3-O-(2,6-dimetoxibenzoil)- α -D-manopiranosido (93) que por metilación con yoduro de metilo y óxido de plata dio el metil 4,6-O-bencilidén-3-O-(2,6-dimetoxibenzoil)-2-O-metil- α -D-manopiranosido (94). Por hidrogenólisis de este último compuesto se obtuvo metil 3-O-(2,6-dimetoxibenzoil)-2-O-metil- α -D-manopiranosido (95), que por desacilación con metóxido de sodio en metanol dio metil 2-O-metil- α -D-manopiranosido (96) el cual por hidrólisis ácida dio 2-O-metil-D-manosa (91). El rendimiento total fue del 11,4%.

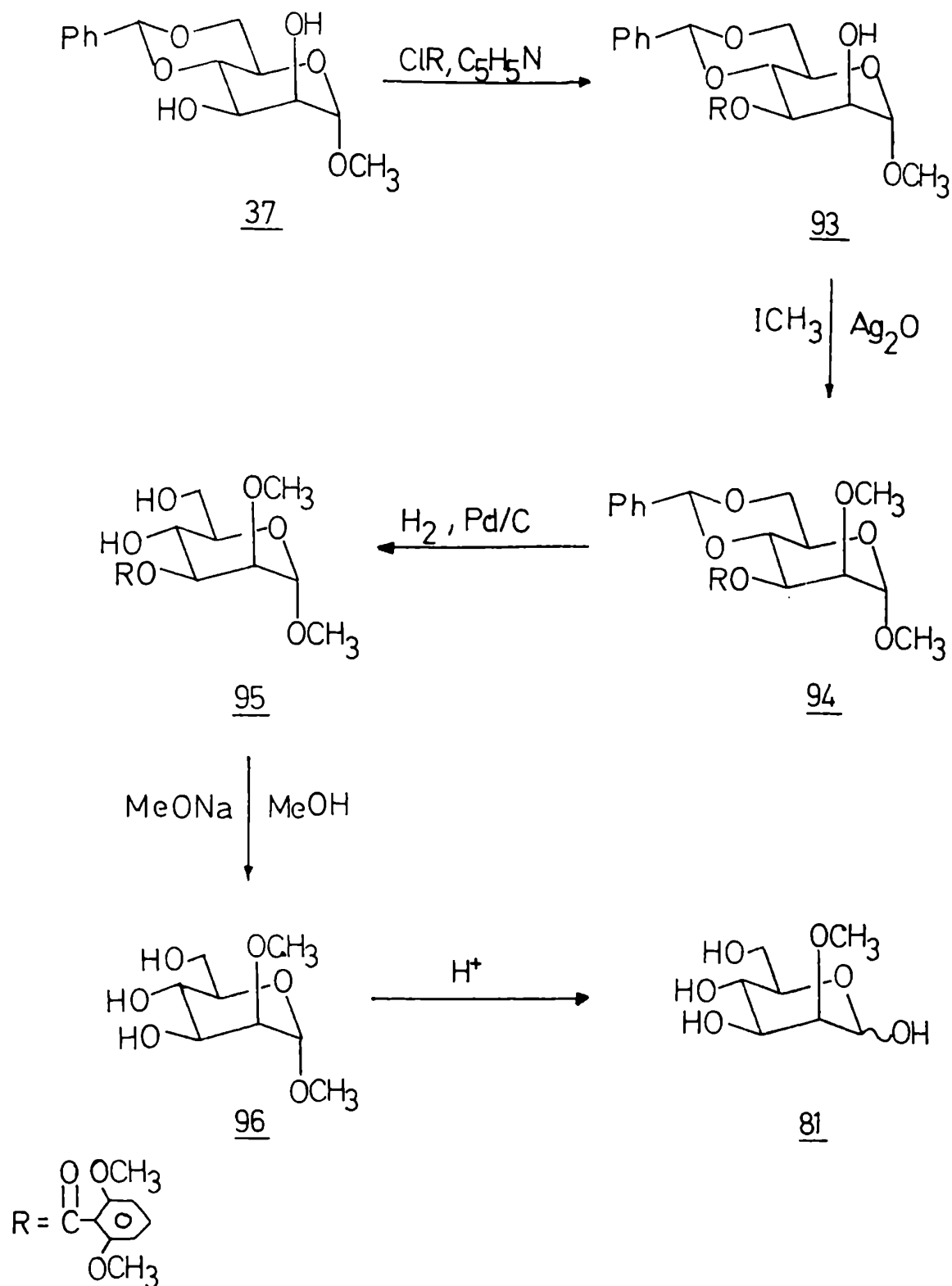


FIGURA 11: Síntesis de 2-O-metil-D-manosa (**81**) (Abbas y Haines⁶⁸)

Un método relacionado con los dos anteriores es el desarrollado por Srivastova y Srivastova⁶⁹ (Fig.12): el metil 4,6-O-bencilidén- α -D-manopiranosido (37) se trató con 1,1 mol de bromuro de bencilo, hidruro de sodio y D.M.S.O., obteniendo metil 3-O-bencil-4,6-O-bencilidén- α -D-manopiranosido (65) como producto principal, o sea que la alquilación mostraría la misma selectividad que la acilación. Por metilación con yoduro de metilo y óxido de plata obtuvieron metil 3-O-bencil-4,6-O-bencilidén-2-O-metil- α -D-manopiranosido (97), el cual por hidrogenación catalítica dio metil 2-O-metil- α -D-manopiranosido (96). Finalmente por hidrólisis ácida se obtuvo la 2-O-metil-D-manosa (81). El rendimiento total fue del 18%.

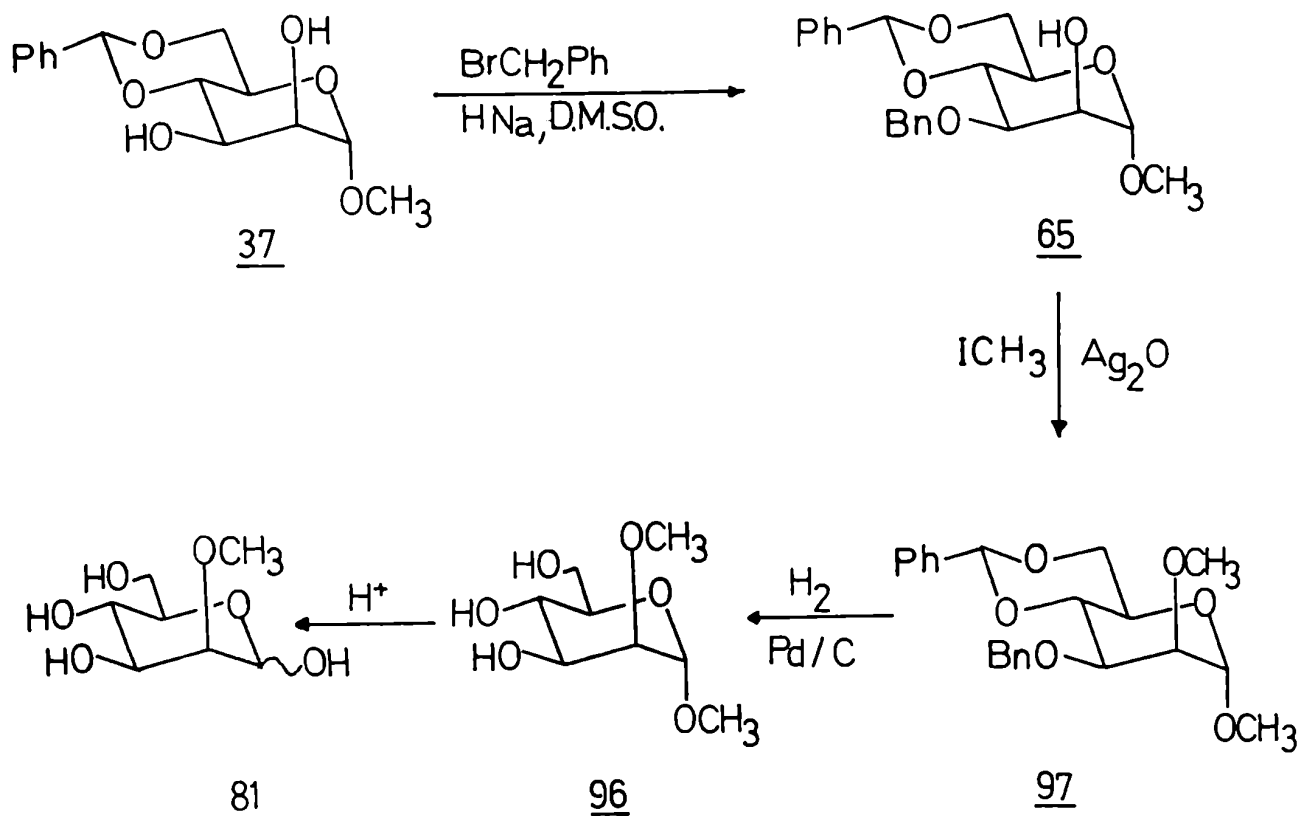


FIGURA 12: Síntesis de 2-O-metil-D-manosa (81) (Srivastova y Srivastova⁶⁹)

En relación a este último proceso sintético hay que señalar que según Lipták y col.⁴⁴ el compuesto que los autores describieron como metil 3-O-bencil-4,6-O-bencilidén- α -D-manopiranosido (65) era en realidad el metil 2-O-bencil-4,6-O-bencilidén- α -D-manopiranosido (66).

Una síntesis interesante fue la llevada a cabo por Sowden y col.⁷⁰ (Fig.13): a partir de 1-nitro-3,4,5,6-tetra-O-acetil-D-arabino-1-hexeno (98). Tratando este compuesto con metóxido de sodio en metanol además de la desacetilación ocurre una adición de metanol al doble enlace y por posterior acidificación obtuvieron 1-desoxi-1-nitro-2-O-metil-D-manitol (99). Este compuesto se disolvió en hidróxido de sodio 2N y se agregó lentamente a una solución de ácido sulfúrico acuoso (método de Nef^{71,72}) con lo cual se hidrolizó el grupo nitro obteniéndose 2-O-metil-D-manosa (81) que se aisló como su fenilhidrazona. El rendimiento total fue del 28%.

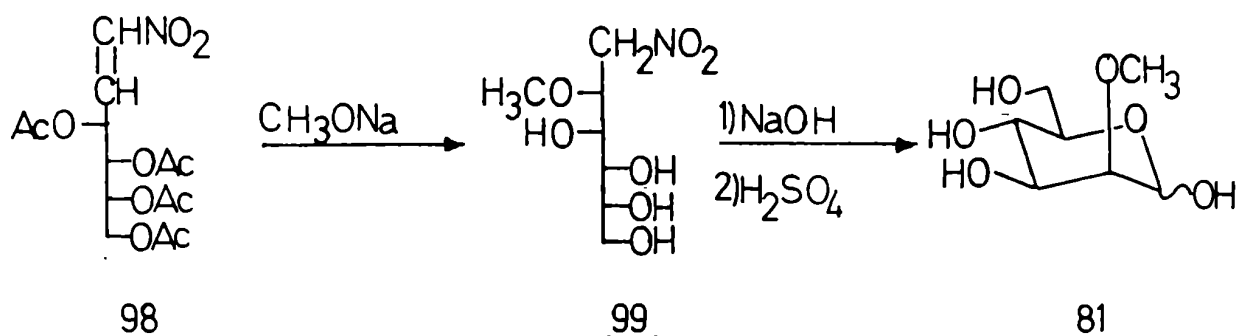


FIGURA 13: Síntesis de 2-O-metil-D-manosa (81) (Sowden y col.⁷⁰)

Un método muy sencillo fue el desarrollado por Deferrari, Gros y Mastronardi⁷³ (Fig.14). El primer paso consistió en la acetilación de la D-manosa (100) por el método descrito por Helferich y Zirner⁷⁴ obteniéndose así la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-manopiranososa (101). Por metilación de 101 con diazometano-trifluoruro de boro: eterato⁷⁵ se obtuvo la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-O-metil-β-D-manopiranososa (102). El agente metilante utilizado evita las migraciones que se producen por los métodos que emplean medios básicos⁷⁶⁻⁸¹. Por desacetilación de 102 con metóxido de sodio en metanol se obtuvo 2-O-metil-D-manosa (81) con un rendimiento total del 17,25%.

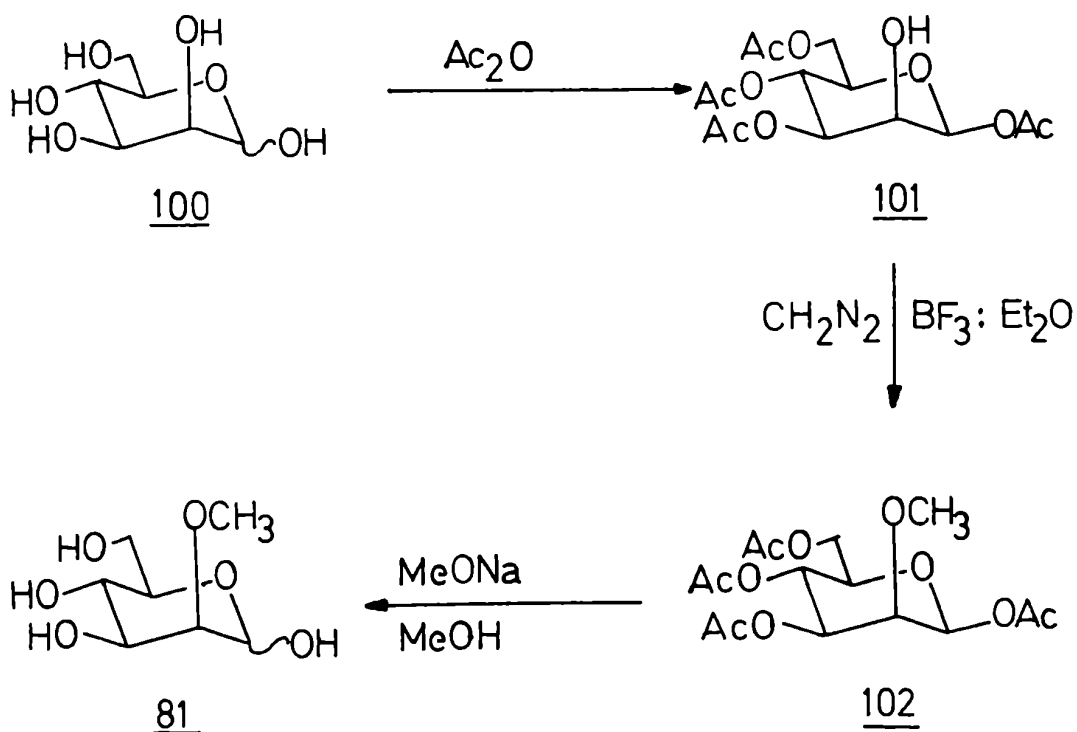


FIGURA 14: Síntesis de 2-O-metil-D-manosa (81) (Deferrari y col.⁷³)

Finalmente Lipták y col.⁴⁶ sintetizaron la 2-O-metil-D-manosa (81) por el siguiente método (Fig.15): cuando se trató el bencil α -D-manopiranosido (103) con benzaldehído y cloruro de zinc se obtuvo bencil exo-2,3:4,6-di-O-bencilidén- α -D-manopiranosido (104) el cual por apertura regioselectiva del anillo de dioxolano mediante el reactivo hidruro de aluminio y litio-tricloruro de aluminio (1:1) desarrollado por estos mismos autores⁴², dio selectivamente bencil 3-O-bencil-4,6-O-bencilidén- α -D-manopiranosido (105) el cual por metilación y posterior hidrogenólisis dio como producto final 2-O-metil-D-manosa (81).

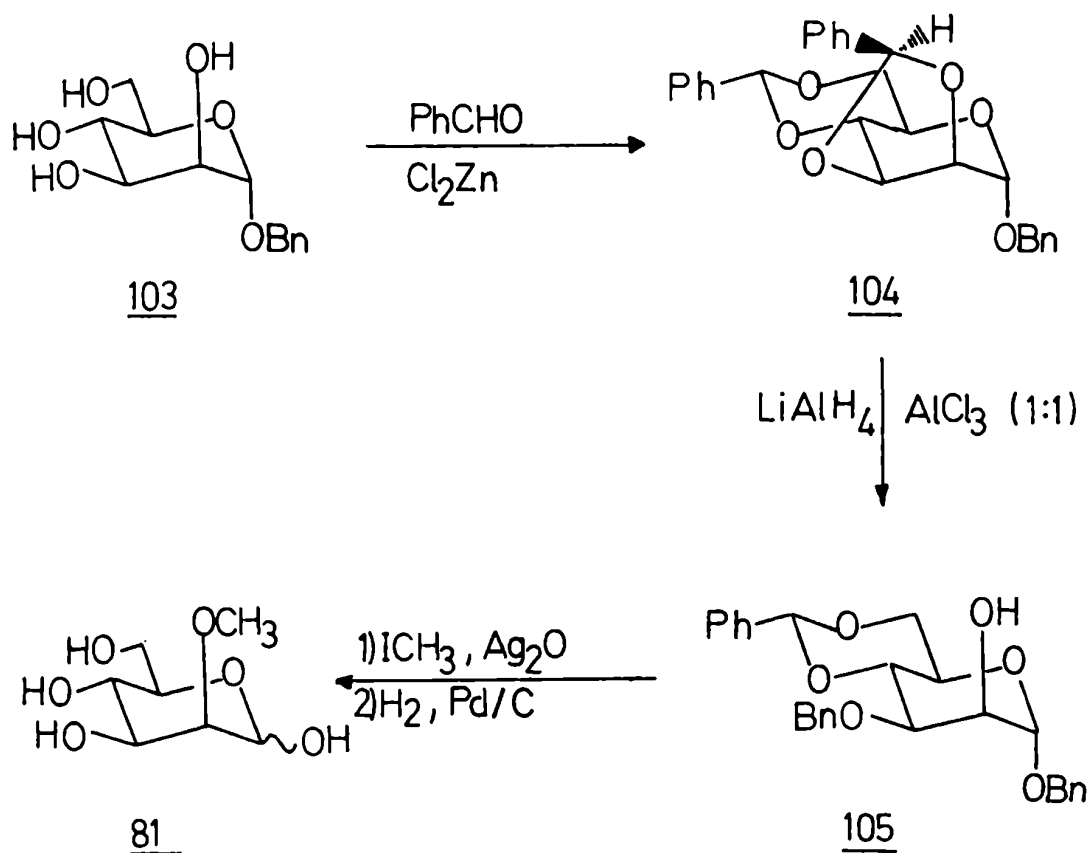


FIGURA 15: Síntesis de 2-O-metil-D-manosa (81) (Lipták y col.⁴⁶)

III.3.- Síntesis de 5-0-metilhexosas

Dado que la mayoría de las aldohexosas y sus derivados existen en forma de anillo piranósico el cual involucra al C-5, la preparación de aldohexosas sustituidas sólo en C-5 presenta de por sí un problema especial. Debido a esta dificultad sólo se conocen hasta el momento los 5-0-metiléteres de la D-glucosa y la D-manosa. Se han descrito sólo tres métodos de síntesis de 5-0-metil-D-glucofuranosa (106)⁸²⁻⁸⁴ y dos métodos para la obtención de 5-0-metil-D-manofuranosa (107)^{85,86}.

III.3.1.- Síntesis de 5-0-metil-D-glucofuranosa (106)

Para la primer síntesis de 5-0-metil-D-glucofuranosa (106)⁸² (Fig.16) se partió de 1,2-0-isopropilidén-3-0-tosil-6-0-benzoil- α -D-glucofuranosa (108)⁸⁷ la cual se metiló con ioduro de metilo-óxido de plata para dar 1,2-0-isopropilidén-3-0-tosil-5-0-metil-6-0-benzoil- α -D-glucofuranosa (109). Por hidrólisis alcalina de esta última se eliminan los grupos benzoilo y tosililo y se obtuvo 1,2-0-isopropilidén-5-0-metil- α -D-glucofuranosa (110) que por hidrólisis ácida da 5-0-metil-D-glucofuranosa (106) que no se pudo cristalizar. Los autores dicen que el rendimiento fue cuantitativo.

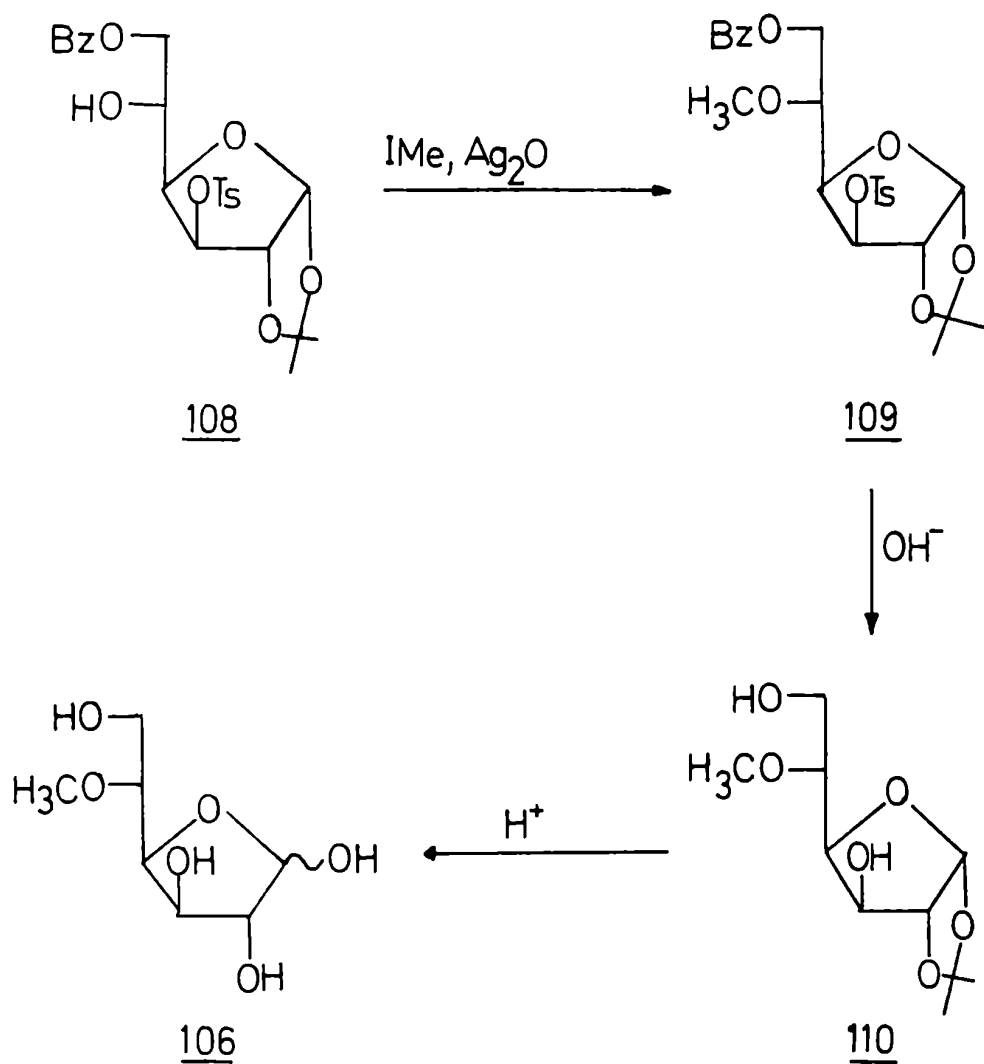


FIGURA 16: Síntesis de 5-O-metil-D-glucofuranosa (106) (Vargha⁸²)

La segunda síntesis de 5-O-metil-D-glucofuranosa (106) fue llevada a cabo por Stevens⁸³ (Fig.17). Por agregado de D-glucosa (111) a una solución de ácido sulfúrico en acetona a 20° se obtuvo una mezcla de productos de la cual se separó por cristalización la 1,2:5,6-di-O-isopropilidén- α -D-glucofuranosa (112) como producto principal. De las aguas madres se aisló con muy bajo rendimiento (1,7%) por cromatografía en columna de sílica ácida la 1,2:3,4-di-O-isopropilidén- α -D-glucoseptanosa (113). Este producto se metiló con óxido de plata-ioduro de metilo obteniéndose la 1,2:3,4-di-O-isopropilidén-5-O-metil- α -D-glucoseptanosa (114) que por hidrólisis ácida da como producto final 5-O-metil-D-glucofuranosa (106). Por R.M.N.-¹H mostró en el equilibrio una mezcla de los dos anómeros α : β en una relación 1:1,1. El rendimiento total fue del 1%

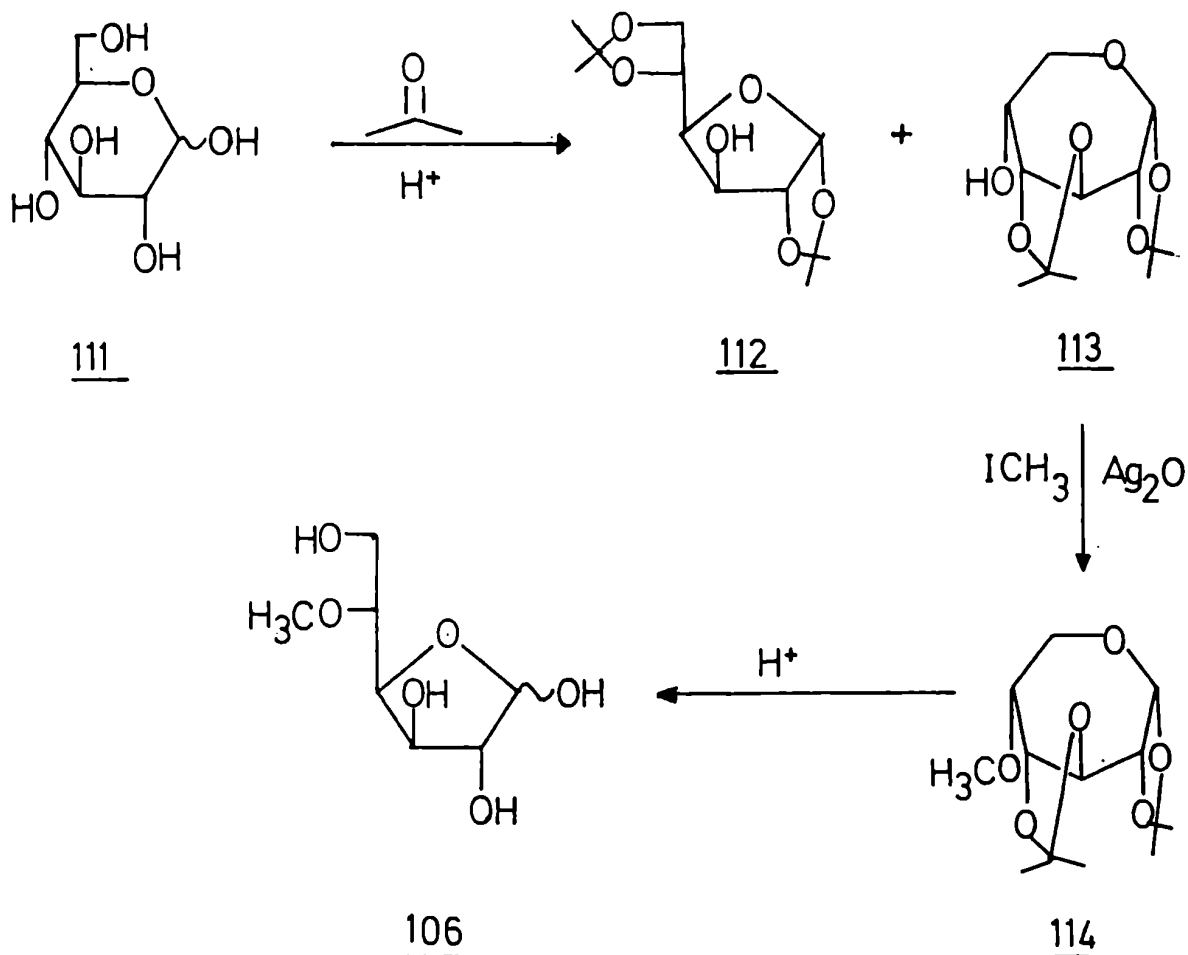


FIGURA 17: Síntesis de 5-O-metil-D-glucofuranosa (106) (Stevens⁸³)

La última síntesis descrita de 5-O-metil-D-glucofuranosa (106) fue llevada a cabo por Chittenden⁸⁴ (Fig.18). Se trató la 1,2-O-isopropilidén- α -D-glucofuranosa (115) con exceso de diazometano en presencia de cloruro estannoso dihidrato obteniéndose un jarabe del cual por cromatografía en columna de sílica gel se aisló un producto principal caracterizado como 1,2-O-isopropilidén-5-O-metil- α -D-glucofuranosa (116).

Se sabe que el reactivo diazometano-cloruro estannoso dihidrato muestra cierta selectividad para la metilación de ciertos hidroxilos de glicócidos y nucleócidos debido a una probable influencia de uniones hidrógeno intramoleculares⁸⁸; sin embargo no parece claro por que en este caso el hidroxilo de C-5 se metila preferentemente.

Por hidrólisis ácida del compuesto 116 se obtuvo 5-O-metil-D-glucofuranosa (106) con un rendimiento del 53%.

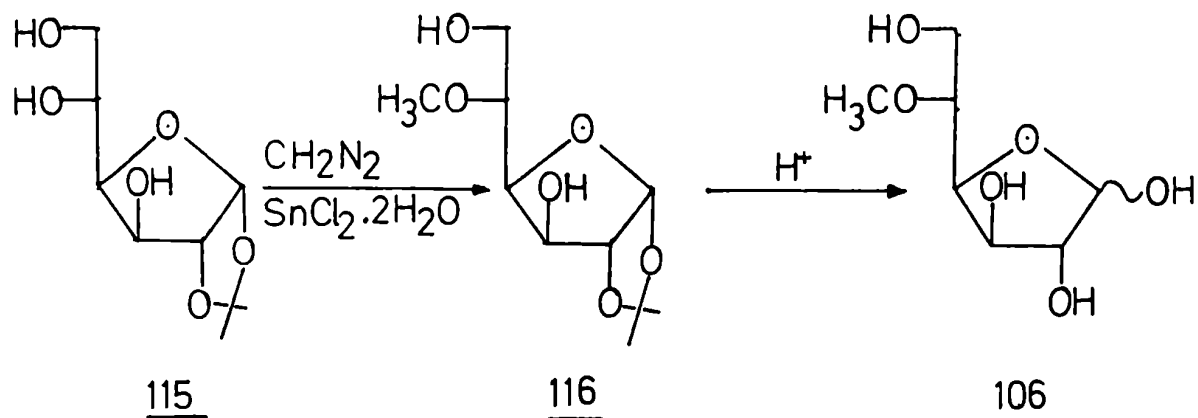


FIGURA 18: Síntesis de 5-O-metil-D-glucofuranosa (106) (Chittenden⁸⁴)

Es necesario indicar que se ha encontrado en la literatura un método de síntesis de un derivado de 5-O-metil-D-glucofuranosa (106) del cual fácilmente se podría obtener el azúcar monometilado⁸⁹. Los autores sintetizan la 2,3,6-tri-O-benzoil-5-O-

metil- β -D-glucofuranosa (125) y en lugar de desacilar para obtener 5-O-metil-D-glucofuranosa (106), que no se ha podido cristalizar, preparan por benzoilación, 1,2,3,6-tetra-O-benzoil-5-O-metil- β -D-glucofuranosa (126) como derivado cristalino (Fig.19).

Describiremos la síntesis pues puede ser un método general para obtener 5-O-metil-aldohexosas y sus derivados (Fig.19). Por tratamiento de metil α -D-glucopiranósido (117) con cloruro de bencilo en medio básico y posterior hidrólisis ácida se obtuvo la 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucopiranosa (118). Este producto fue oxidado con D.M.S.O. y anhídrido acético a temperatura ambiente a la 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucono-1,5-lactona (119) la cual por tratamiento con dimetilamina dio la 2,3,4,6-tetra-O-bencil-N,N-dimetil-D-gluconamida (120) quedando así el hidroxilo de C-5 libre, el cual fue metilado con yoduro de metilo-óxido de bario e hidróxido de bario octahidrato obteniéndose 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5-O-metil-N,N-dimetil-D-gluconamida (121).

El objetivo siguiente era convertir el grupo amida en aldosa, para ello se consideró el método desarrollado por Kohn, Samaritano y Lerner⁹⁰ que reducen aldono-1,4-lactonas aciladas a las aldofuranosas correspondientes mediante el reactivo disiamilborano (bis (3-metil-2-butil)-borano). Se siguieron los siguientes pasos: remoción de los grupos bencilo por hidrogenólisis catalítica sobre paladio para obtener la 5-O-metil-N,N-dimetil-D-gluconamida (122) la cual por tratamiento suave con resina de intercambio catiónico dio la 5-O-metil-D-glucono-1,4-lactona (123) que por tratamiento con cloruro de benzoilo en piridina dio la 2,3,6-tri-O-benzoil-5-O-metil-D-glucono-1,4-lactona (124). Este producto se redujo entonces con disiamilborano de acuerdo al método de Kohn, Samaritano y Lerner⁹⁰, obteniéndose la 2,3,6-tri-O-benzoil-5-O-metil- β -D-glucofuranosa (125) con un rendimiento total del 29%. Por benzoilación de 125 se obtuvo la 1,2,3,6-tetra-O-benzoil-5-O-metil- β -D-glucofuranosa (126) cristalina.

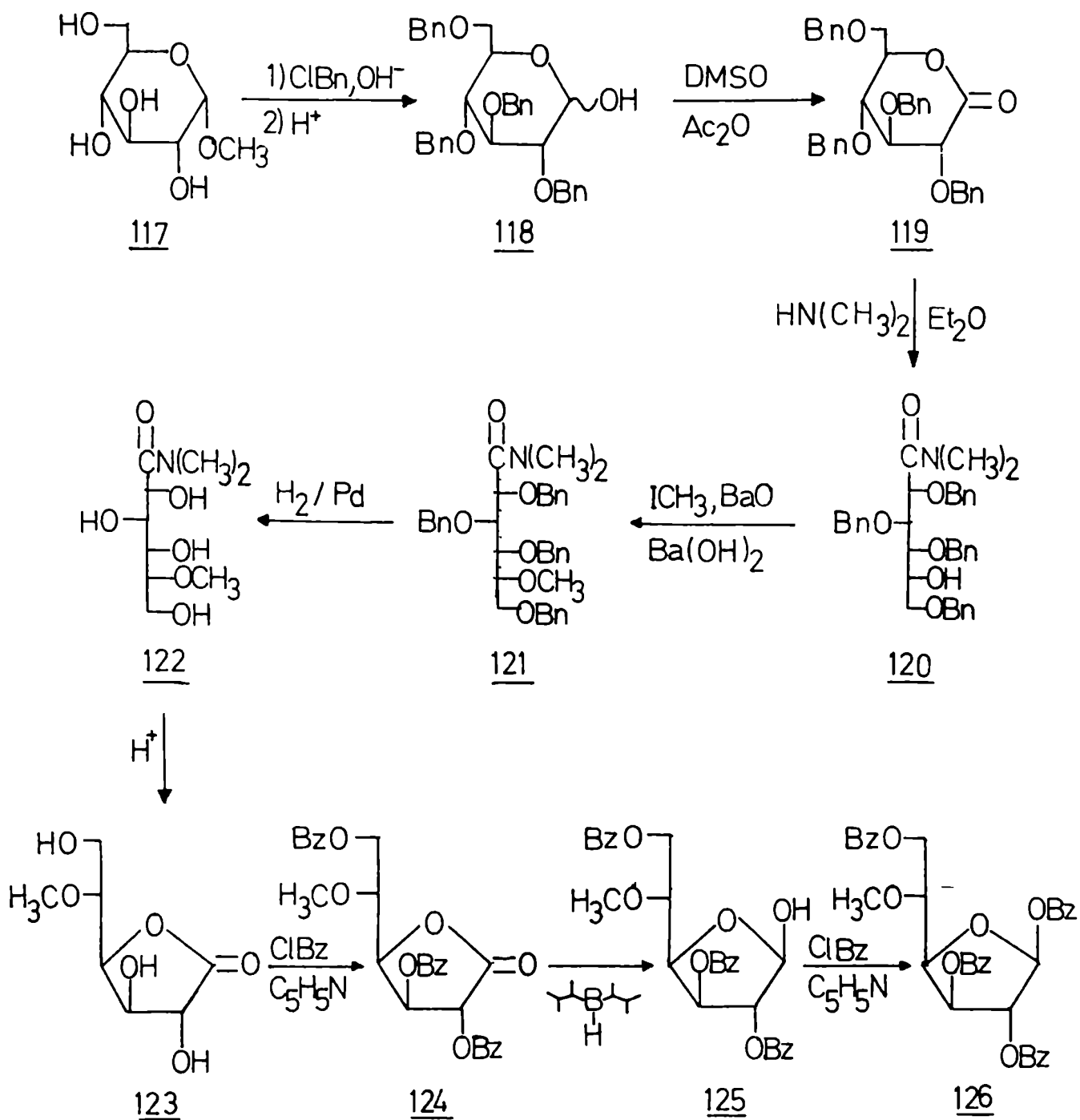


FIGURA 19: Síntesis de 2,3,6-tetra-O-benzoyl-5-O-metil- β -D-glucopiranososa (125) (Kuzuhara y Fletcher⁸⁹)

III.3.2.- Síntesis de 5-0-metil-D-manofuranosa (107)

La 5-0-metil-D-manofuranosa (107) fue sintetizada por primera vez por Perlin⁸⁵ mediante la siguiente secuencia (Fig.20): se trató la D-manosa (100) con cloruro de tritilo en piridina obteniéndose la 6-0-tritil-D-manosa (127) que sin purificar se hizo reaccionar con fosgeno en tolueno y piridina para obtener con bajo rendimiento la 6-0-tritil-2,3-carbonato-D-manofuranosa (128).

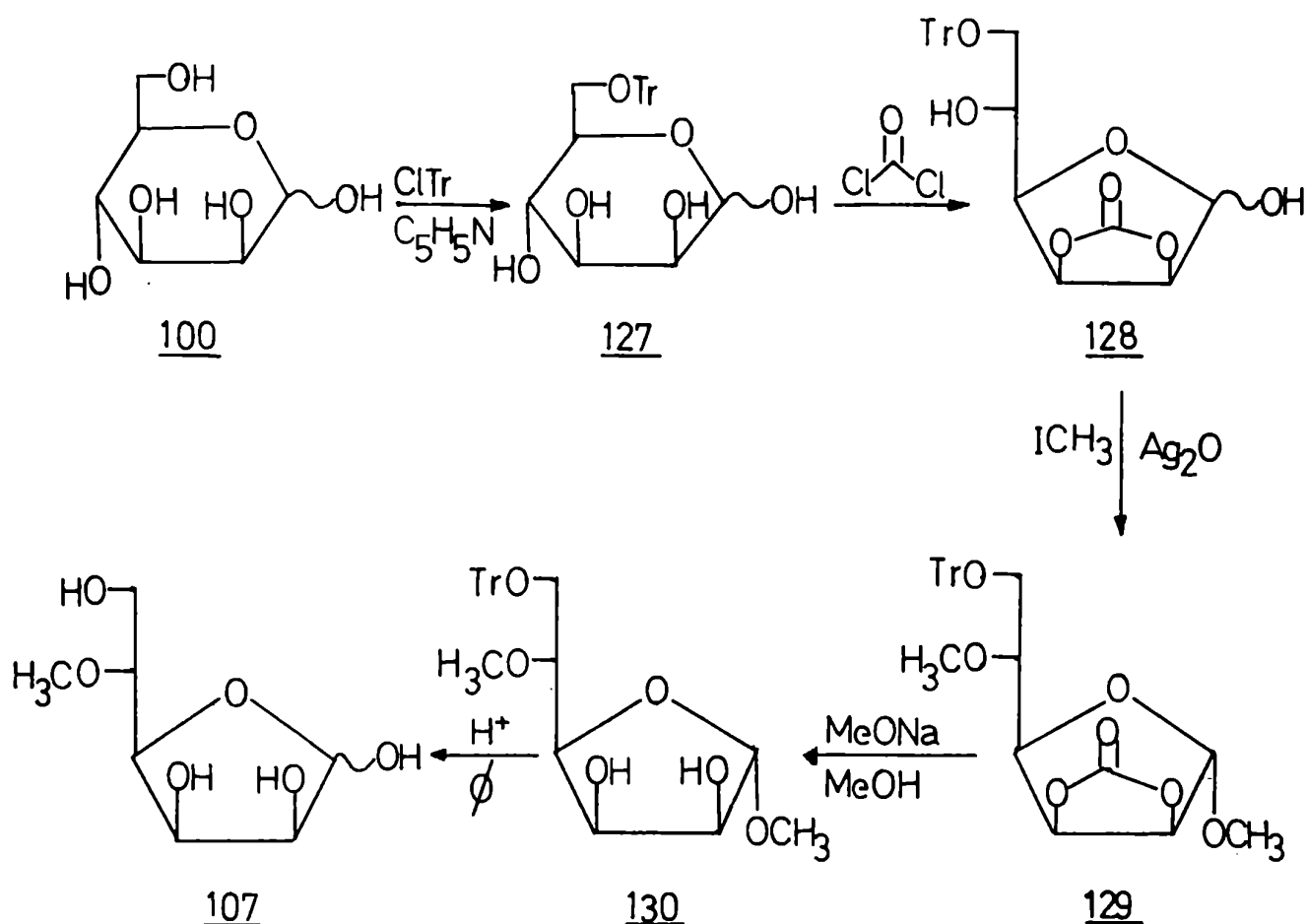


FIGURA 20: Síntesis de 5-0-metil-D-manofuranosa (107) (Perlin⁸⁵)

El producto 128 se metiló con ioduro de metilo-óxido de plata para dar metil 6-0-tritil-5-0-metil-2,3-carbonato- α -D-manofuranósido (129) del cual se remueve el grupo carbonato con metóxido de sodio en metanol, obteniéndose así el metil 6-0-tritil-5-0-metil- α -D-manofuranósido (130) que por hidrólisis con ácido acético 70% a reflujo dio como producto final la 5-0-metil-D-manofuranosa (107) como jarabe. El rendimiento total fue del 4,3%.

La segunda síntesis de 5-0-metil-D-manofuranosa (107) fue llevada a cabo por Randall⁸⁶ (Fig.21). Se trató D-manosa (100) con acetona anhidra y ácido sulfúrico concentrado para obtener 2,3:5,6-di-0-isopropilidén- α -D-manofuranosa (131) que luego se metiló con ioduro de metilo-óxido de plata en N,N-dimetilformamida para obtener metil 2,3:5,6-di-0-isopropilidén- α -D-manofuranósido (132). Este compuesto se hidrolizó selectivamente con ácido clorhídrico 2N en etanol obteniéndose metil-2,3-0-isopropilidén- α -D-manofuranósido (133), el cual se benzoiló con 1,1 moles de cloruro de benzoilo en piridina para dar una mezcla en la cual el producto más importante es el metil 6-0-benzoil-2,3-0-isopropilidén- α -D-manofuranósido (134). La metilación de dicha mezcla con ioduro de metilo-óxido de plata y N,N-dimetilformamida dio un jarabe que se desbenzoiló con hidróxido de sodio en etanol para dar una mezcla de la cual se aisló como producto principal el metil 2,3-0-isopropilidén-5-0-metil- α -D-manofuranósido (135) que por hidrólisis ácida dio 5-0-metil-D-manofuranosa (107). El rendimiento total fue del 18,5%.

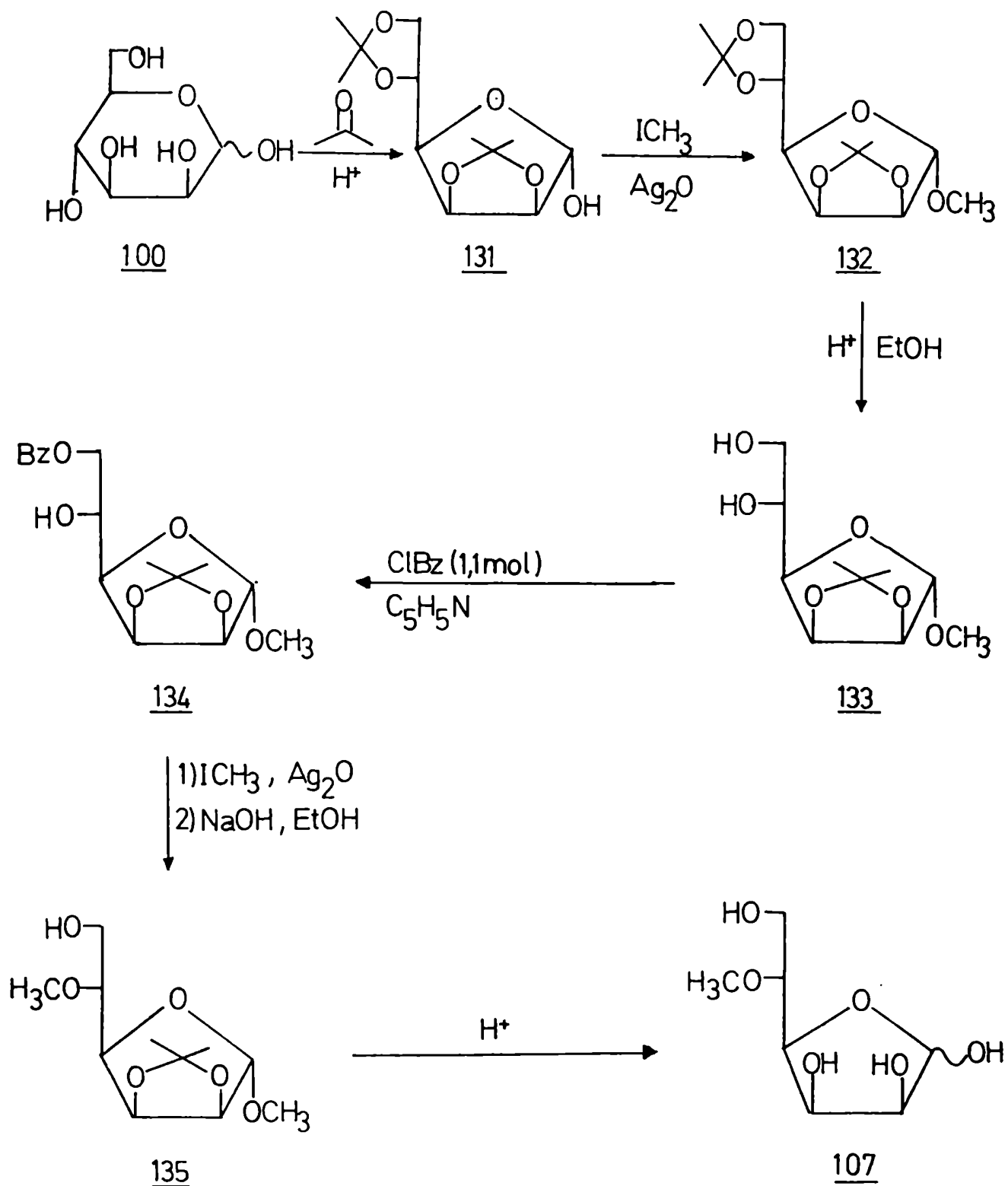


FIGURA 21: Síntesis de 5-O-metil-D-manofuranosa (107) (Randall⁸⁶)

III.3.3.- Síntesis de metil 5-0-metil-D-galactofuranósido (136)

Con respecto a la 5-0-metil-D-galactofuranosa (137) sólo se ha encontrado en la literatura la obtención del metil 5-0-metil-D-galactofuranósido (136)⁹¹ como jarabe caracterizado por R.M.N.-¹³C. Para obtenerlo se partió del metil 2,3-di-0-bencil-6-0-tritil- α,β -D-galactofuranósido (138) (Fig.22) que se metiló por el método de Kuhn⁹². El producto sin purificar se hidrolizó con ácido acético acuoso 80%. Se obtuvo así una mezcla que por cromatografía en columna dio metil 2,3-di-0-bencil-5-0-metil-D-galactofuranósido (140) como una mezcla de anómeros. Por hidrogenación catalítica de la mezcla se obtuvo metil 5-0-metil-D-galactofuranósido (136) como jarabe en el que predominaba el anómero β . Sólo se dan como datos el poder rotatorio de la mezcla y el espectro de R.M.N.-¹³C del anómero. El rendimiento total fue del 66%.

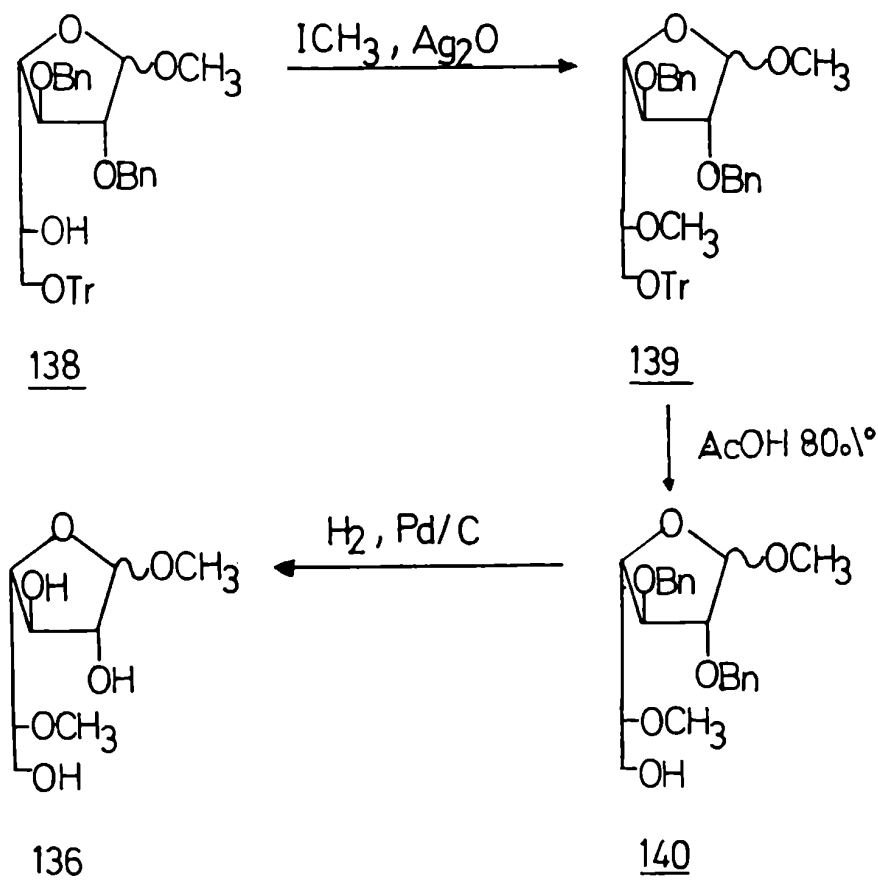


FIGURA 22: Síntesis de metil-5-0-metil- α,β -D-galactofuranósido (136) (Saeki y Iwashige⁹¹),

CAPITULO IV

MIGRACION DE ACILOS EN LA
DESTRITILACION DE DERIVADOS
DE MONOSACARIDOS

MIGRACION DE ACILOS EN LA DESTRITILACION DE DERIVADOS DE MONO-SACARIDOS

El grupo tritilo (trifenilmetilo) se ha usado desde fines del siglo pasado como grupo protector selectivo de alcoholes primarios^{93,94}. En ciertas condiciones puede reaccionar con alcoholes secundarios pero a una velocidad mucho menor^{95,96}.

Aunque se ha aplicado a distintos tipos de sustancias sólo nos referiremos a su uso en monosacáridos, nucleósidos y nucleótidos donde ha tenido un gran desarrollo.

Para simplificar y ordenar el desarrollo del tema lo dividiremos en tres secciones: IV.1.- Métodos de tritilación, IV.2.- Métodos de destritilación y IV.3.- Uso del grupo tritilo en síntesis orgánica.

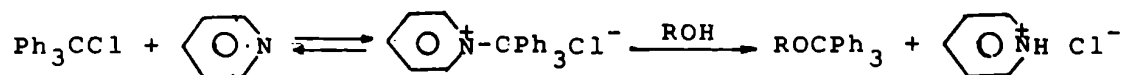
IV.1.- Métodos de tritilación

IV.1.1.- Cloruro de tritilo-piridina

IV.1.1.1.- Consideraciones generales y breve reseña histórica

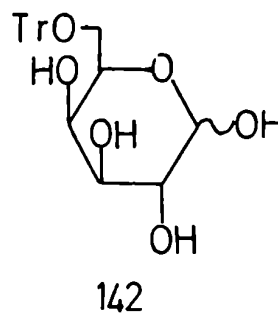
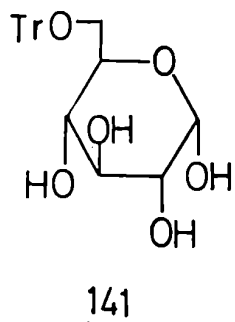
El método de tritilación con cloruro de tritilo-piridina es el más antiguo y el más utilizado en la actualidad, y es muy común referirse a él como el método clásico o tradicional.

El cloruro de tritilo forma con la piridina un compuesto de adición, el cual en presencia de un grupo hidroxilo primario preferentemente, o en su defecto secundario, da el correspondiente tritiléter y clorhidrato de piridina:

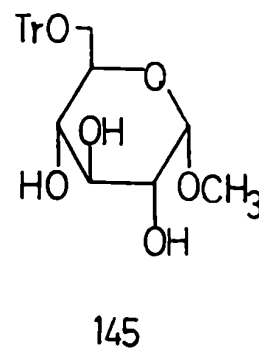
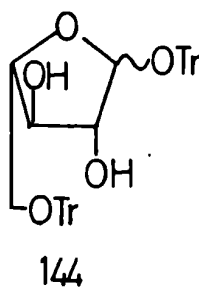
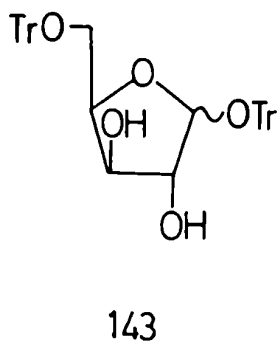


La mayoría de los azúcares son solubles en piridina por lo cual se la utiliza en general como solvente. La piridina cumpliría así la doble función de base y solvente de reacción.

En 1923 Helferich y col.⁹⁷ desarrollaron un método sencillo para obtener tritiléteres de alcoholes primarios o secundarios, que consistía en tratar el alcohol disuelto en piridina anhidra con cloruro de tritilo en cantidades equimoleculares durante uno o dos días a temperatura ambiente. Así obtuvieron el tritil-n-propiléter y el tritil-isopropiléter, entre otros. En todos los casos observaron que los alcoholes primarios reaccionaban mucho más rápido que los secundarios y que los terciarios no reaccionaban. En 1925 Helferich y col.⁹⁸ aplicaron por primera vez esta reacción a monosacáridos obteniendo así la 6-O-tritil- α -D-glucopiranososa (141) y la 6-O-tritil-D-galactopiranososa (142), aunque los rendimientos fueron bajos (30-50%). Esto se debía probablemente a que el hidroxilo anomérico reaccionaba parcialmente dando un 1,6-di-O-tritil-derivado.



Posteriormente Zeile y Kruckenberg⁹⁹ obtuvieron la 1,5-di-O-tritil-D-xilofuranosa (143) y la 1,5-di-O-tritil-L-arabinofuranosa (144) con lo cual demostraron que en dichas condiciones se puede tritilar el carbono anomérico.



Este inconveniente se salvó protegiendo el hidroxilo anomérico como glicósido¹⁰⁰, obteniendo así el metil 6-O-tritil- α -D-glucopiranosido (145) con un rendimiento del 70%.

Otro método fue utilizar ditioacetales como materiales de partida; una vez tritilado se eliminaba el grupo tioacetal por tratamiento con óxido de mercurio y cloruro de mercurio; así Bristow y Lythgoe¹⁰¹ obtuvieron 5-O-tritil-D-arabinofuranosa (147) con un 76% de rendimiento a partir de D-arabinosa (146) como se observa en la figura 23.

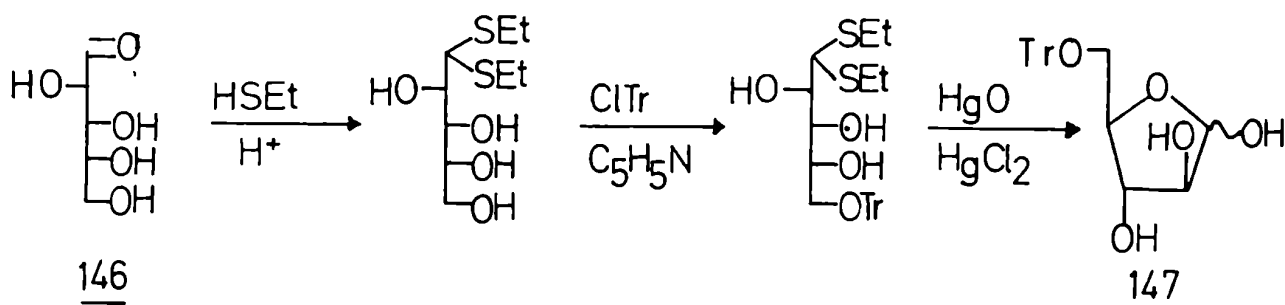
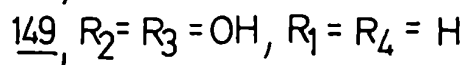
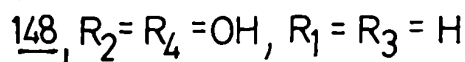
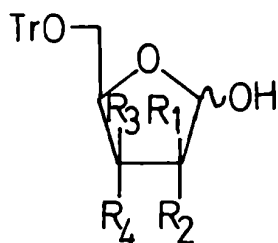


FIGURA 23: Síntesis de 147 a partir de 146

Sin embargo este último método tiene el inconveniente que los productos normalmente están contaminados con iones mercúricos difíciles de eliminar.

Recientemente Kam y Oppenheimer¹⁰² observaron que utilizando cantidades estequiométricas de cloruro de tritilo a temperaturas menores de 25° se obtenía la 5-O-tritil-D-arabinofuranosa (147) con un 60% de rendimiento a partir de D-arabinosa (146) en un solo paso; del mismo modo se obtuvo la 5-O-tritil-D-ribofuranosa (148) (R=62%) y la 5-O-tritil-D-xilofuranosa (149) (R=57%).



En muchos casos los tritiléteres de azúcares se aíslan como sus acetatos o benzoatos debido a que se purifican más fácilmente que sus análogos no acilados, por ejemplo Reynolds y Evans¹⁰³ tritilan la D-glucosa (111) obteniendo la 6-0-tritil-D-glucopiranososa (141) que sin aislar se acetila directamente para dar la 1,2,3,4-tetra-0-acetil-6-0-tritil-D-glucopiranososa (168) como una mezcla de anómeros α y β que se aíslan y purifican (Fig.24)

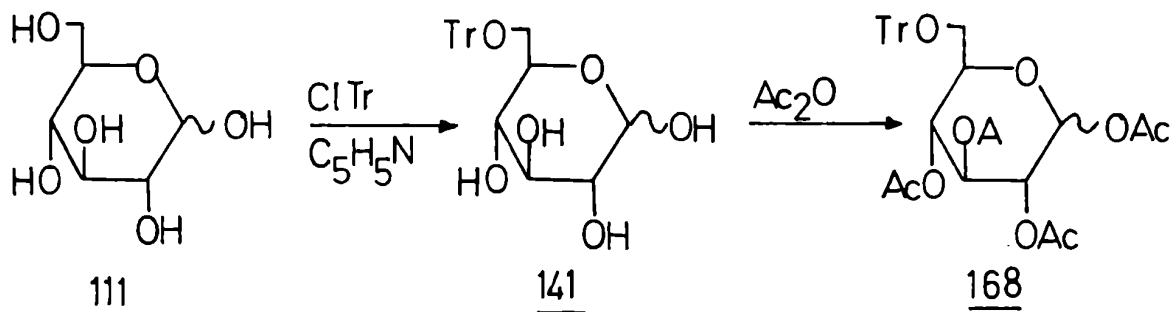
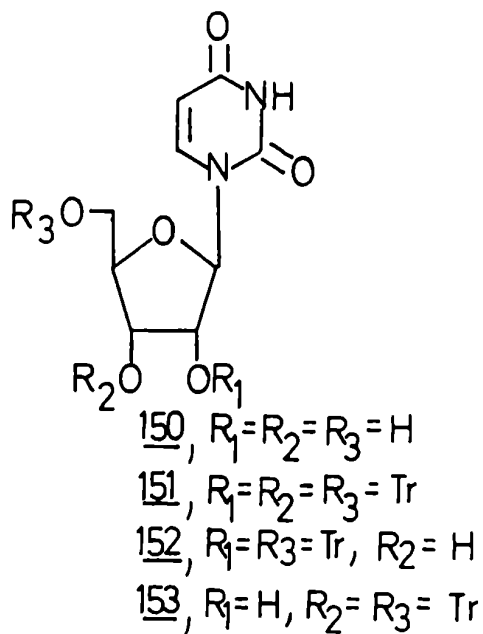


FIGURA 24: Síntesis de 168 a partir de 111

En 1966 Codington y Fox¹⁰⁴ lograron por primera vez obtener un producto con dos grupos tritilo adyacentes, aunque con muy bajo rendimiento. Esto lo lograron tratando la uridina (150) con cloruro de tritilo (3 equivalentes) en piridina a 94°. Se obtuvo así una mezcla de tres productos: la 2', 3', 5'-tri-0-tritiluridina (151) con un rendimiento del 1,5%, la 2', 5'-di-0-tritiluridina (152) (R=45%) y la 3', 5'-di-0-tritiluridina (153) (R=25%).

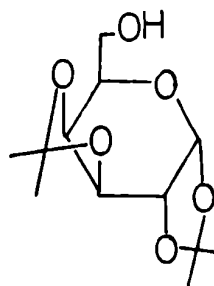
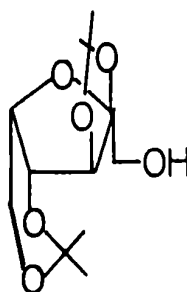
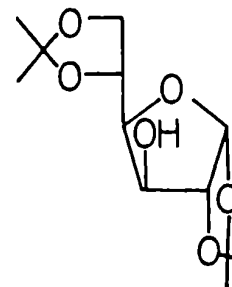


IV.1.1.2.- Velocidad de tritilación de hidroxilos primarios y secundarios

Se ha medido cuantitativamente la velocidad de tritilación del metil α -D-glucopiranosido (117)⁹⁵. Usando 2 moles de cloruro de tritilo en un exceso de piridina a 30°, la tritilación es bimolecular. Luego de 5 ó 6 horas la tritilación se completa en un 98% sin que se observe la tritilación de hidroxilos secundarios.

Posteriormente Hockett y col.⁹⁶ investigaron cuantitativamente la tritilación de: 1,2:3,4-di-O-isopropilidén- α -D-galactopiranososa (154); 2,3:4,6-di-O-isopropilidén- α -L-sorbofuranosa (155) y 1,2:5,6-di-O-isopropilidén- α -D-glucofuranosa (112). Con 4 moles de cloruro de tritilo a temperatura ambiente las constantes de velocidad de pseudo primer orden fueron: 0,014; 0,0052 y 0,00012 respectivamente, de lo cual se deduce una relación de velocidades de 116,6:43,3:1,0. Estos resultados demuestran la diferencia de velocidad de reacción entre los hidroxilos primarios

de 154 y 155 con el hidroxilo secundario de 112.

154155112

De estos y otros estudios se pueden sacar las siguientes conclusiones sobre la tritilación con cloruro de tritilo en piridina:

- a.- Si un grupo hidroxilo no reacciona con cloruro de tritilo-piridina, no es primario.
- b.- Si un compuesto polihidroxiado contiene tanto hidroxilos primarios como secundarios, los hidroxilos primarios reaccionan preferentemente.
- c.- Si el compuesto sólo contiene hidroxilos secundarios estos pueden ser tritilados en condiciones más drásticas.

Los demás métodos de tritilación son básicamente similares al ya descrito. Las variaciones más comunes consisten en: a.- sustitución de la piridina por algún derivado de la misma o por tamices moleculares, como atrapantes de protones y b.- sustitución del cloruro de tritilo por perclorato o fluoroborato de tritilo. En algunos casos se utiliza el cloruro de tritilo unido a un polímero insoluble.

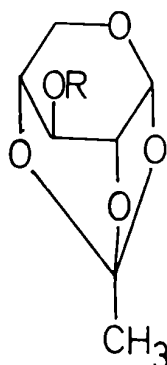
IV.1.2.- Cloruro de tritilo y tamices moleculares

Kohli y col.¹⁰⁵ utilizaron cloruro de tritilo y tamices moleculares en polvo de 4Å de tamaño de poro. La reacción se llevó a cabo durante 8-10 horas a temperatura ambiente en dicloro metano como solvente. De esta manera tritilan distintos N-acil-2'-desoxinucleósidos obteniendo además del producto monotritilado un 5-10% de productos ditritilados. Para evitar esto agregan unos mililitros de piridina anhidra con lo cual obtienen rendimientos del 70-90% de 5'-O-tritil-N-acil-2'-desoxinucleósidos.

IV.1.3.- Perclorato o tetrafluoroborato de tritilo y 2,4,6-tri-ter-butilpiridina (T.T.B.P.)

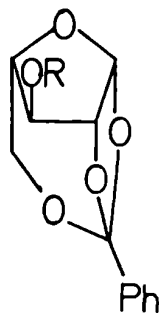
Este método se utilizó para tritilar rápidamente hidroxilos secundarios¹⁰⁶. Cuando el azúcar parcialmente protegido se agregaba a una solución 1:1 de los reactivos en cloruro de metileno se obtenían los correspondientes tritil derivados en 30 minutos a temperatura ambiente con 68-83% de rendimiento.

Así se tritilaron los siguientes compuestos: 1,2,4-ortoacetil- α -D-xilopiranososa (156), 1,2,5-ortobenzoil- β -L-arabinofuranosa (157) y 1,2:5,6-di-O-isopropilidén- α -D-glucofuranosa (112) obteniéndose respectivamente: 1,2,4-ortoacetil-3-O-tritil- α -D-xilopiranososa (158) (R=83%), 1,2,5-ortobenzoil-3-O-tritil- β -L-arabinofuranosa (159) (R=82%) y 1,2:5,6-di-O-isopropilidén-3-O-tritil- α -D-glucofuranosa (160) (R=68%). Como habíamos visto este último compuesto ya había sido obtenido por Hockett y col.⁹⁶ (sección IV.1.1.2.-, pág.64) con un rendimiento de sólo 1,6% utilizando un gran exceso de cloruro de tritilo en piridina durante 60 horas. Los rendimientos mencionados se obtuvieron utilizando perclorato de tritilo; con tetrafluoroborato los rendimientos fueron sensiblemente menores.



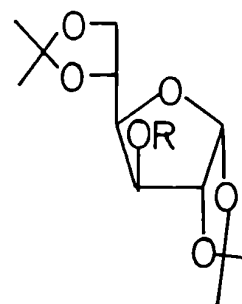
156, R=H

158, R= Tr



157, R=H

159, R= Tr

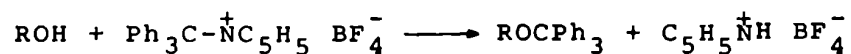


112, R=H

160, R=Tr

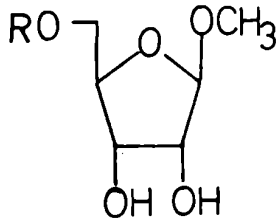
IV.1.4.- Fluoroborato de tritilpiridinio

Hanessian y Staub^{107,108} utilizaron el fluoroborato de tritilpiridinio como reactivo tritilante, en acetonitrilo como solvente, agregando piridina como cosolvente en los casos en que el compuesto a tritilar no fuera muy soluble. La reacción general es la siguiente:



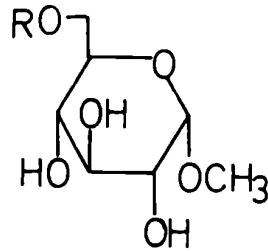
Se tritilaron por este método entre otros el metil β -D-ribofuranósido (161), el metil α -D-glucopiranósido (117) y el metil 2-desoxi-2-acetamido- α -D-glucopiranósido (162) obteniéndose respectivamente: el metil 5-O-tritil- β -D-ribofuranósido (163) (R=80%), el metil 6-O-tritil- α -D-glucopiranósido (145) (R=70%) y el metil 2-desoxi-2-acetamido-6-O-tritil- α -D-glucopi-

ranósido (164). En todos los casos la reacción mostró ser altamente selectiva, más rápida y más eficaz que la tritilación con cloruro de tritilo en piridina.



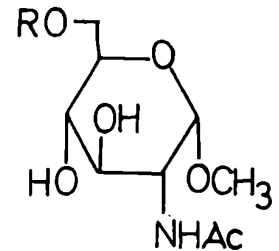
161, R = H

163, R = Tr



117, R = H

145, R = Tr

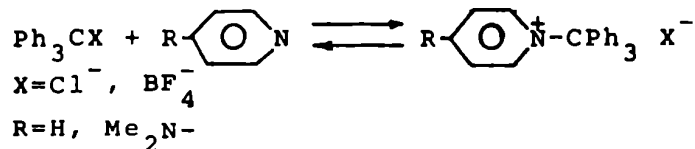


162, R = H

164, R = Tr

IV.1.5.- Cloruro de tritilo y 4-N,N-dimetilaminopiridina (D.A.P.)

Chaudhary y Hernández¹⁰⁹ proponen un mecanismo con el cual explican porque la tritilación con fluoroborato de tritilpiridinio es más rápida. Este mecanismo se basa en que la formación de la sal de piridinio es la etapa más lenta, por lo tanto al agregar la sal ya preparada la reacción se acelera notablemente.



Estos mismos autores proponen en base a este mecanismo que si se agregan grupos dadores de electrones en posición para al nitrógeno de la piridina se podría acelerar la formación de

la sal y por lo tanto la velocidad de reacción. Efectivamente, cuando se tritiló el metil α -D-glucopiranósido (117) con cloruro de tritilo en D.M.F. a temperatura ambiente, durante 12 horas en presencia de 4-N,N-dimetilaminopiridina (D.A.P.) y trietilamina se obtuvo metil 6-O-tritil- α -D-glucopiranósido (145) con un rendimiento del 88%, o sea superior al obtenido por Helferich y Becker¹⁰⁰ (60%) por el método tradicional y superior al obtenido por Hanessian y Staub¹⁰⁷ (70%) con fluoroborato de tritilpiridinio. La reacción de alcoholes secundarios por este método es mucho más lenta (18-24 horas) y se requiere mayores temperaturas (40-45°). Las ventajas de este método sobre el tradicional son: a.-mayor selectividad, b.- posibilidad de uso de distintos solventes y c.- condiciones de reacción más suaves.

IV.1.6.- Cloruro de tritilo polimérico.

Fréchet y Haque¹¹⁰ utilizaron cloruro de tritilo polimérico para proteger el hidroxilo primario del metil α -D-glucopiranósido (117) (Fig.28, sección IV.3.3.-). La reacción se llevó a cabo en piridina a temperatura ambiente durante 5 días con agitación magnética y se obtuvo el glicósido unido a resina (210) que luego se benzoiló con cloruro de benzoilo. El rendimiento de glicósido benzoilado unido a la resina (211) fue del 89% basado en el aumento de peso de la resina.

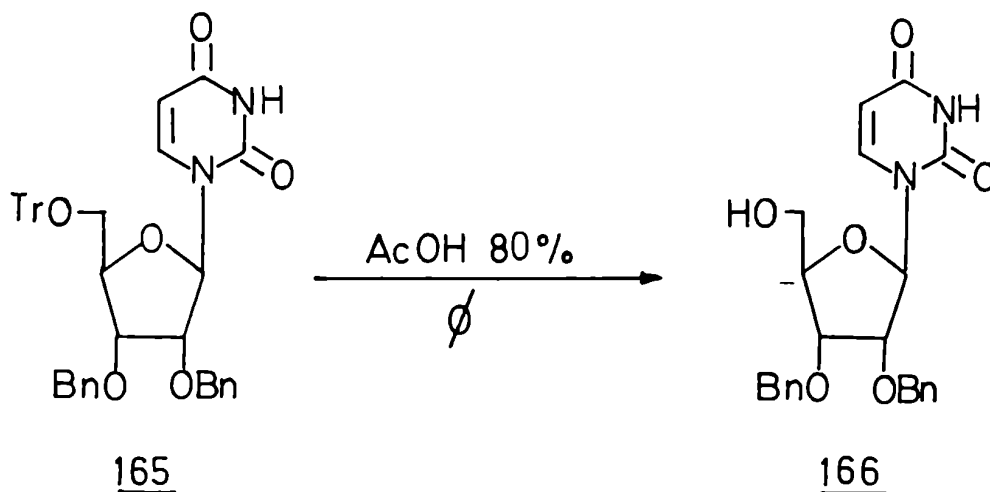
Como veremos en la sección IV.3.3.- la reacción se prosiguió para obtener el metil 2,3,4-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranósido (173).

IV.2.- Métodos de destritilación

IV.2.1.- Acidos próticos

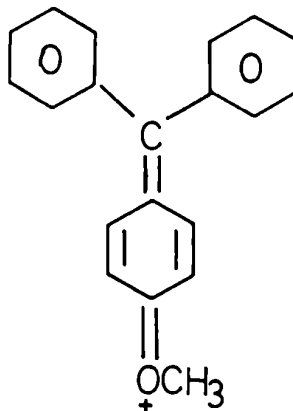
En su comportamiento frente a ácidos y bases los tritil éteres son similares a los acetales, glicósidos y ortoésteres, o sea que son estables a los álcalis, pero muy lábiles en medio ácido⁹⁴.

La ruptura de tritiléteres se realiza fácilmente y con buen rendimiento por tratamiento con ácido acético 80% a ebullición durante 0,5 hora¹¹¹ obteniéndose así el alcohol libre y trifenilmetanol. Así Michelson y Todd¹¹² destritilaron por este método la 5'-O-tritil-2',3'-di-O-benciluridina (165) obteniendo la 2',3'-di-O-benciluridina (166) con muy buen rendimiento.



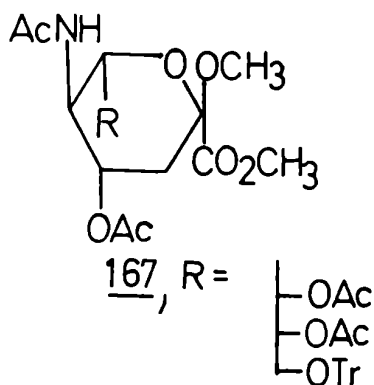
En 1927 Lund¹¹³ determinó que las velocidades relativas de ionización de los trifenilmetanoles sustituidos en para con grupos metoxi eran las siguientes: trifenilmetanol: 1,0, p-metoxitriphenilmetanol: 6,3 y di-p-metoxitriphenilmetanol: 34,0. Esto se debe

a que cada grupo metoxi en para brinda una estructura resonante a dicional que estabiliza notablemente al catión.



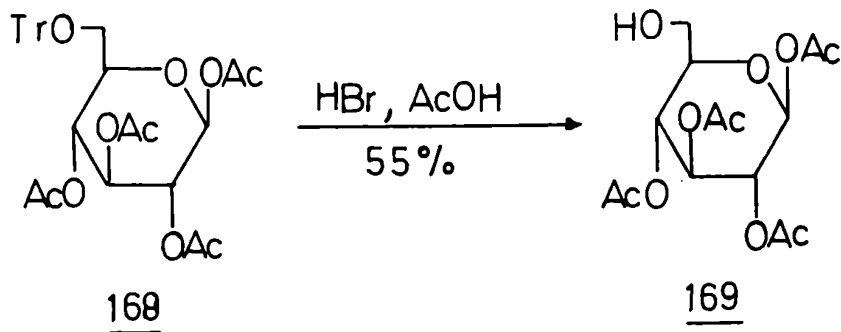
Esto último fue aprovechado por Smith y col.¹¹⁴ para acelerar la velocidad de destritilación de los nucleósidos. Así los tiempos necesarios para una hidrólisis completa con ácido acético 80% para la 5'-O-tritiluridina, la 5'-O-p-metoxitritiluridina, la 5'-O-di-p-metoxitritiluridina y la 5'-O-tri-p-metoxitritiluridina a 25° fueron respectivamente: 48 horas, 2 horas, 15 minutos y 1 mi nuto. O sea que la introducción de cada grupo p-metoxi incrementa la velocidad de hidrólisis en un factor aproximado de 10.

Cuando los grupos protectores son ésteres (acetato o benzoato), se ha obtenido frecuentemente en la destritilación, productos resultantes de la migración de dichos sustituyentes. Por e jemplo: Sharma y Korytnyk¹¹⁵ al destritilar el 9-O-tritil-2-O-metil-4,7,8-tri-O-acetil-N-acetilneuraminato de metilo (167) con ácido acético obtuvieron productos de migración. Por lo tanto reemplazaron el grupo acetilo por el grupo bencilo que no da productos de migración.



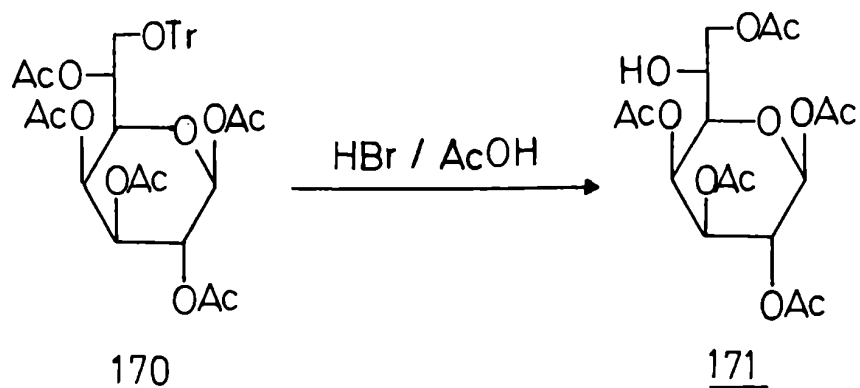
Otro método muy utilizado es el de ácido bromhídrico en ácido acético¹¹⁶. En este caso se obtiene como subproducto el bromuro de tritilo el cual precipita en el medio de reacción por ser muy poco soluble en ácido acético.

Por ejemplo por este método Reynolds y Evans¹⁰³ destritilaron la 6-O-tritil-1,2,3,4-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranososa (168) a 10° durante 45 segundos obteniéndose la 1,2,3,4-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranososa (169) con un rendimiento del 55%.

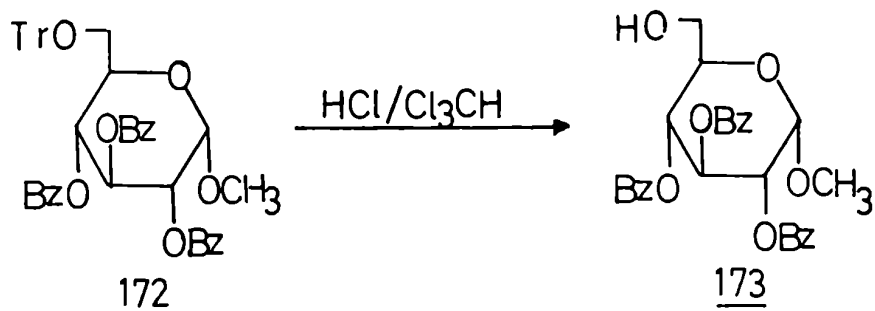


Storbach y Szabo¹¹⁷ al tratar la 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-7-O-tritil- β -D-glicero-D-galactoheptapiranososa (170) obtuvieron la 1,2,3,4,7-penta-O-acetil- β -D-glicero-D-galactoheptapirano-

sa (171), producto de la migración de un grupo acilo del hidroxilo secundario de C-6 al hidroxilo primario de C-7.

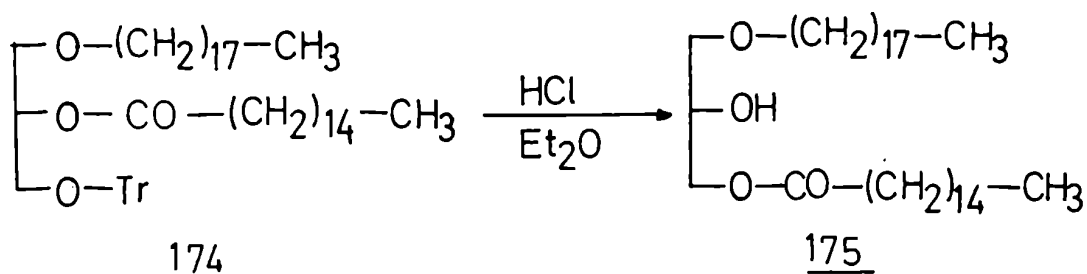


Otros autores utilizan ácido clorhídrico o bromhídrico en solventes apróticos como éter-etílico o cloroformo. Por ejemplo, Helferich y Becker¹⁰⁰ destritilan metil 2,3,4-tri-O-benzoil-6-O-tritil- α -D-glucopiranosido (172) con ácido clorhídrico en cloroformo obteniendo metil 2,3,4-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosido (173) con un rendimiento del 70%.

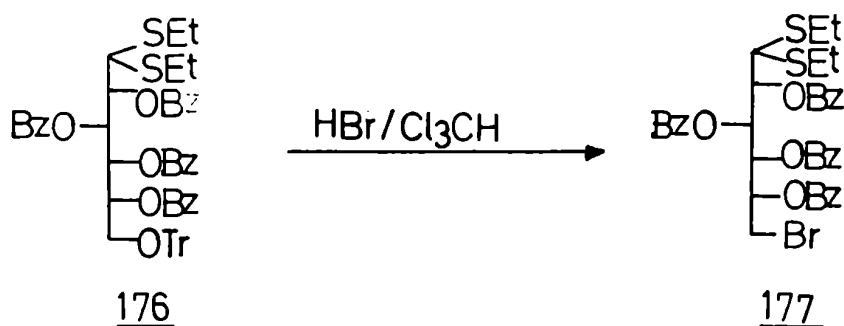


También por este método se han descrito migraciones de grupos acilo. Stegerhaeck y Verkade¹¹⁸ destritilaron con ácido

clorhídrico en éter 1-O-octadecil-2-O-palmitoil-3-O-tritil-glicerol (174) obteniendo 1-O-octadecil-3-O-palmitoil-glicerol (175) con un rendimiento del 88%.

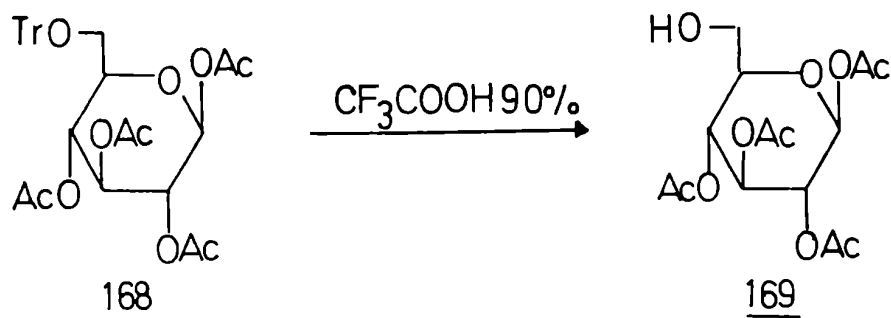


Un problema adicional que se presenta cuando se utiliza ácido bromhídrico ya sea en ácido acético o en solventes apróticos es la sustitución del hidroxilo primario por bromo, por ejemplo Wolfrom y col.¹¹⁹ al destritilar dietil ditioacetal-2,3,4,5-tetra-O-benzoil-6-O-tritil-D-glucosa (176) con ácido bromhídrico en cloroformo obtuvieron la dietil ditioacetal-2,3,4,5-tetra-O-benzoil-6-desoxi-6-bromo-D-glucosa (177)

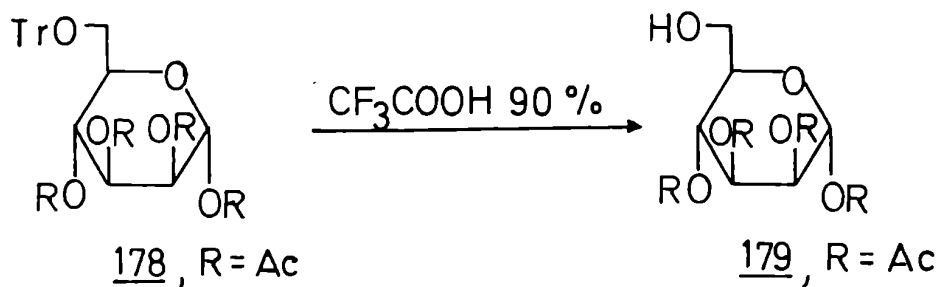


En los últimos años se investigaron otros ácidos como a gentes destritilantes que además de dar excelentes rendimientos no

presentan problemas de migración de grupos acilo ni de sustitución de un hidroxilo por un halógeno. Uno de estos ácidos es el ácido trifluoroacético 90%¹²⁰. Al tratar con este ácido la 1,2,3,4-tetra-O-acetil-6-O-tritil-β-D-glucopiranososa (168) durante 5 minutos a temperatura ambiente se obtuvo la 1,2,3,4-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranososa (169) con un rendimiento del 92%.

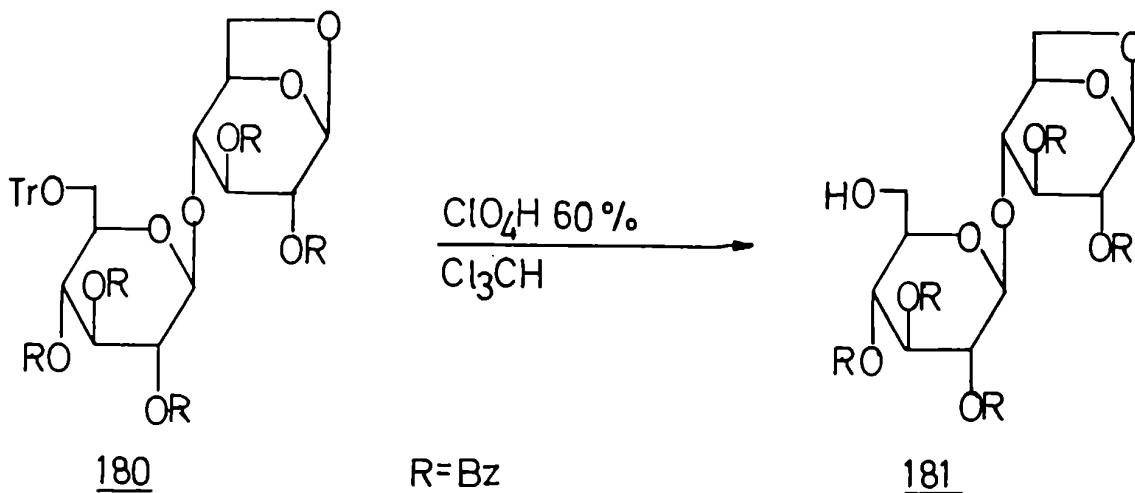


Este método se aplicó también con éxito a la 1,2,3,4-tetra-O-acetil-6-O-tritil-α-D-manopiranososa (178), cuyo producto de reacción, la 1,2,3,4-tetra-O-acetil-α-D-manopiranososa (179) es más propensa a las migraciones de grupos acilo.



Otro de los ácidos usados recientemente es el ácido perclórico 60% en cloroformo¹²¹. Con este ácido se trató la 1,6-anhi

dro-2,3-di-O-benzoil-4-O-(2,3,4-tri-O-benzoil-6-O-tritil- β -D-glucopiranosil)- β -D-glucopiranososa (180) durante 5 minutos a temperatura ambiente obteniéndose la 1,6-anhidro-2,3-di-O-benzoil-4-O-(2,3,4-tri-O-benzoil- β -D-glucopiranosil)- β -D-glucopiranososa (181) con muy buen rendimiento.

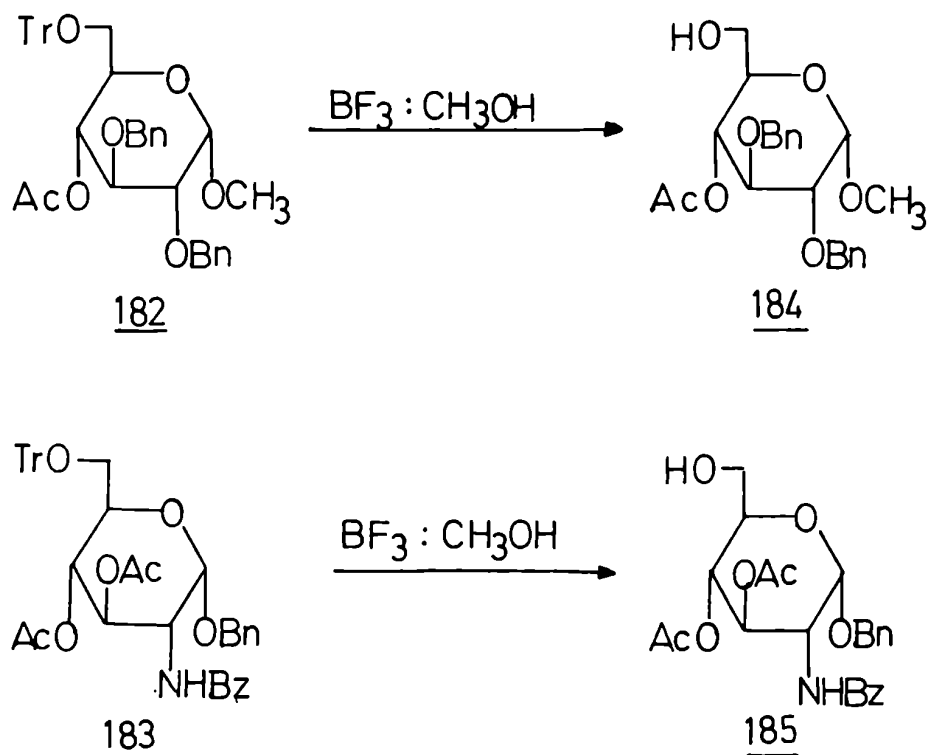


IV.2.2.- Acidos de Lewis

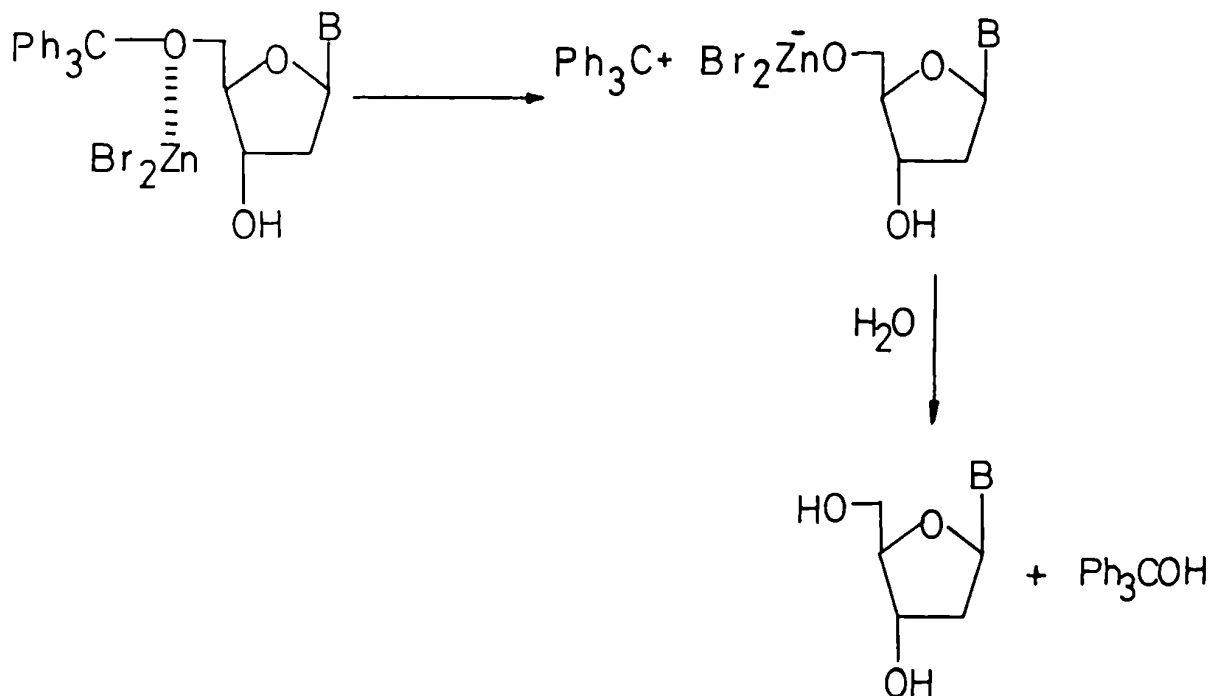
En los últimos años se ha hecho extensivo el uso de ácidos de Lewis a la destritilación de derivados de hidratos de carbono debido a que son métodos suaves y de alto rendimiento.

Dox y col.¹²² utilizaron un complejo de trifluoruro de boro-metanol en solventes apróticos para destritilar distintos azúcares. La reacción es prácticamente cuantitativa dentro de los 30 minutos con rendimientos que van entre un 85% y un 95%. Algunos de los azúcares destritilados por este método fueron: el metil 4-O-acetil-2,3-di-O-bencil-6-O-tritil- α -D-glucopiranosido (182) y el bencil 3,4-di-O-acetil-2-desoxi-2-benzamido-6-O-tritil- α -D-glucopiranosido (183) obteniéndose respectivamente: metil 4-O-acetil-2,3-di-O-bencil- α -D-glucopiranosido (184) y bencil 3,4-di-O-ace

til-2-desoxi-2-benzamido- α -D-glucopiranosido (185).

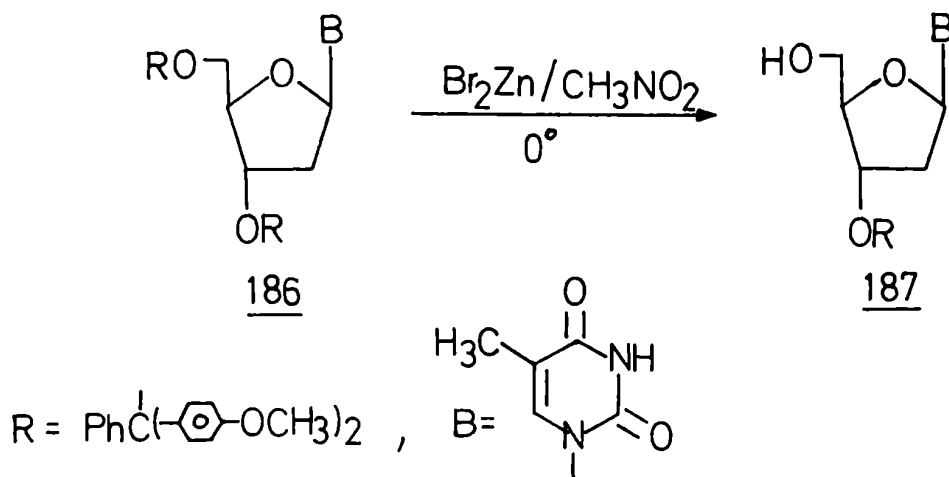


Kohli y col.¹⁰⁵ utilizan bromuro de zinc en cloruro de metileno como agente destritilante aprótico. En 5 minutos a temperatura ambiente se logró una total destritilación de los 5'-O-tritil-N-acil-2'-desoxinucleósidos sin afectar la unión glicosídica ni la unión N-acilo. El mecanismo propuesto para esta reacción es el siguiente:

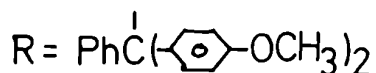
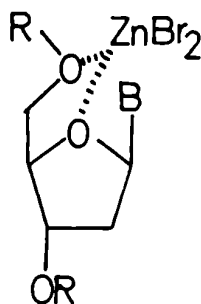


B=timina, N-benzoiladenina, N-isobutirilguanina, N-anisoilcitosina

Al mismo tiempo Matteucci y Carruthers¹²³ utilizaron el bromuro de zinc para destritilar selectivamente el grupo tritilo de 5' de la 3', 5'-di-O-(di-p-metoxitritil)-timidina (186) obteniendo la 3'-O-di-p-metoxitritiltimidina (187).



Esta selectividad ha sido explicada en base a un mecanismo en el cual el bromuro de zinc forma un complejo bidentado con el oxígeno del anillo de furanosa y el oxígeno del carbono 5'.



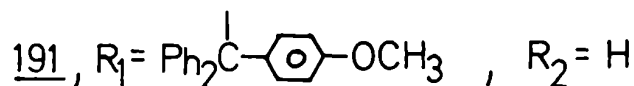
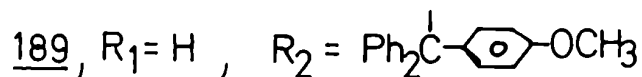
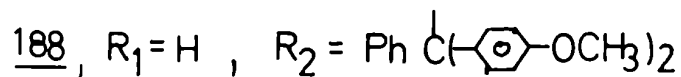
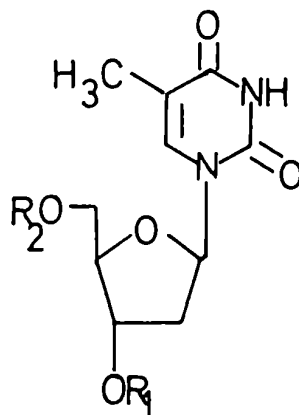
Este mecanismo también explica el hecho de que los enlaces glicosídicos no sean atacados por el reactivo.

Las condiciones óptimas de reacción fueron: 1 minuto a 0° en nitrometano como solvente. Por lo tanto el bromuro de zinc probó ser mucho más efectivo que los ácidos próticos en la remoción de éteres de tritilo en los desoxinucleósidos.

Se hicieron también estudios cinéticos sobre la velocidad de destritilación de distintas tritiltimidinas obteniéndose los resultados de la tabla 9.

TABLA 9: Velocidad de destritilación de varias tritiltimidinas usando una solución saturada de bromuro de zinc a 0°.

Nucleósido	tiempo (min.)	%destritilación
5'-O-di-p-metoxitritiltimidina (<u>188</u>)	1	50
5'-O-p-metoxitritiltimidina (<u>189</u>)	1	50
5'-O-tritiltimidina (<u>190</u>)	10	50
3'-O-p-metoxitritiltimidina (<u>191</u>)	30	<10



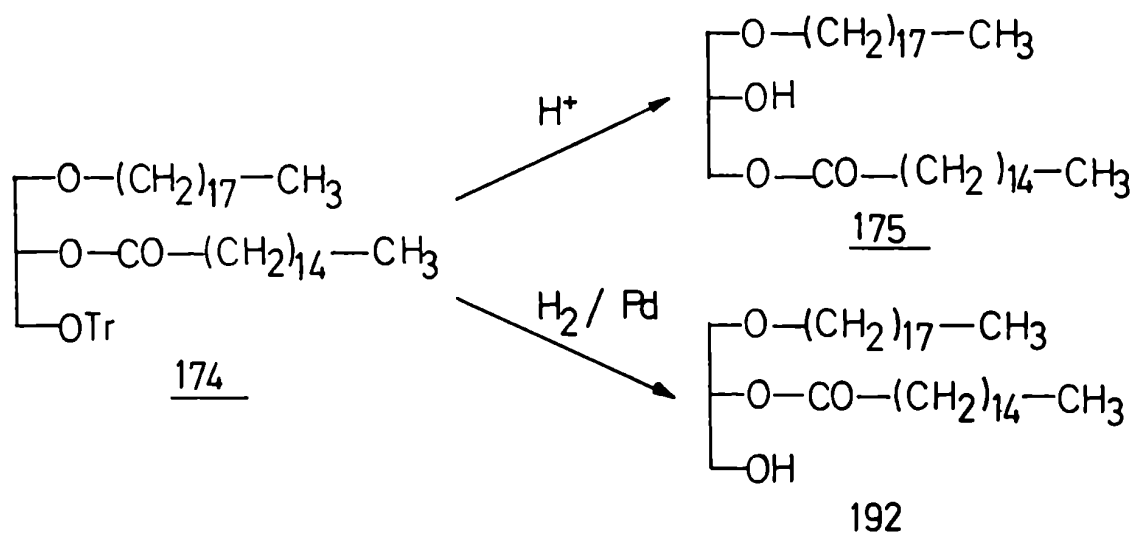
Estos resultados confirman que los grupos metoxilo en posición para en el reactivo, aceleran la velocidad de destritolación, al igual que con los ácidos próticos, y además que el grupo tritilo en 3' es mucho menos reactivo que en 5' al no poder formar el primero un complejo bidentado.

IV.2.3.- Hidrogenación catalítica

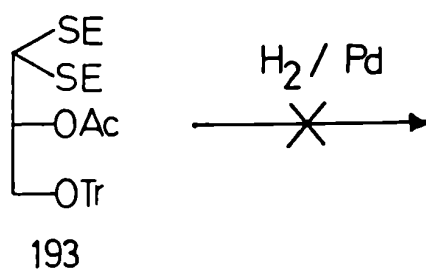
La reducción catalítica en presencia de platino¹²⁴ o paladio¹²⁵ es un método muy suave para la ruptura de tritiléteres. Se obtienen como productos el alcohol y trifenilmetano. Este úl-

timo puede ser separado fácilmente del alcohol dada su gran solubilidad en éter de petróleo.

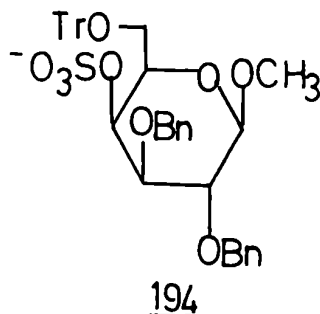
Habíamos visto que Stegerhaeck y Verkade¹¹⁸ (sección IV.2.1.-, pág. 73) al destritilar en medio ácido el 1-O-octadecil-2-O-palmitoil-3-O-tritil-glicerol (174) obtenían el 1-O-octadecil-3-O-palmitoil-glicerol (175) debido a la migración del grupo acilo de C-2 a C-3. Sin embargo cuando este mismo compuesto se destritiló por hidrogenación catalítica se obtuvo el 1-O-octadecil-2-O-palmitoil-glicerol (192) con un rendimiento del 94%.



Sin embargo existen numerosos ejemplos donde la hidrogenólisis es dificultosa, sobre todo con compuestos azufrados que envenenan el catalizador. Arnold y Evans¹²⁶ trataron infructuosamente de destritilar por hidrogenación catalítica el 3-O-tritil-2-O-acetil-gliceraldehído-dietilmercaptal (193).

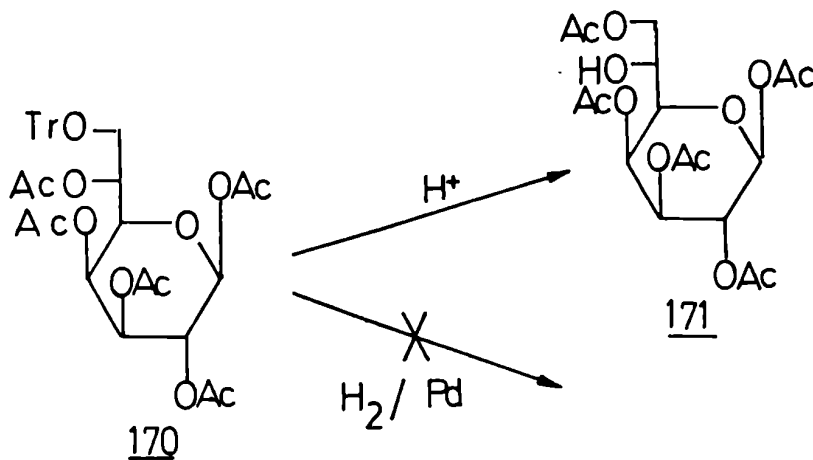


Otro ejemplo es el de las dificultades que tuvieron Turvey y Williams¹²⁷ para destritilar por este método metil 2,3-di-O-bencil-6-O-tritil-β-D-galactopiranosido-4-sulfato (194). Luego de varias hidrogenaciones utilizando paladio como catalizador sólo se destritiló parcialmente sin que se pudiera aislar el producto destritilado.



Aún en compuestos que no contenían azufre se observaron dificultades en la destritilación. Howe y Malkin¹²⁸ describen que por este método la destritilación de los monotritil-di-O-acilderivados del glicerol daba bajo rendimiento.

Como vimos anteriormente (sección IV.2.1.-, pág.72) la destritilación de la 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-7-O-tritil-β-D-glicero-D-galactoheptapiranososa (170) daba el producto de migración de acilo. Cuando se hidrogenó catalíticamente se recuperó el material de partida inalterado¹¹⁷.

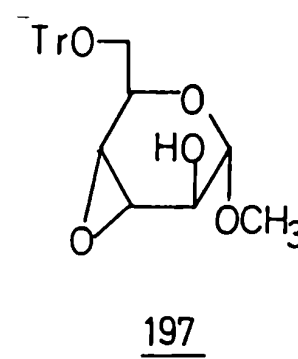
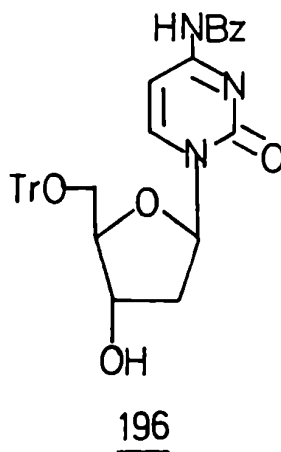
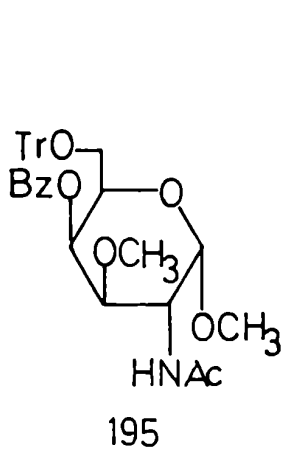


De estos y otros ejemplos se concluye que la hidrogenación catalítica no es muy efectiva para la destritilación.

IV.2.4.- Otros métodos de destritilación

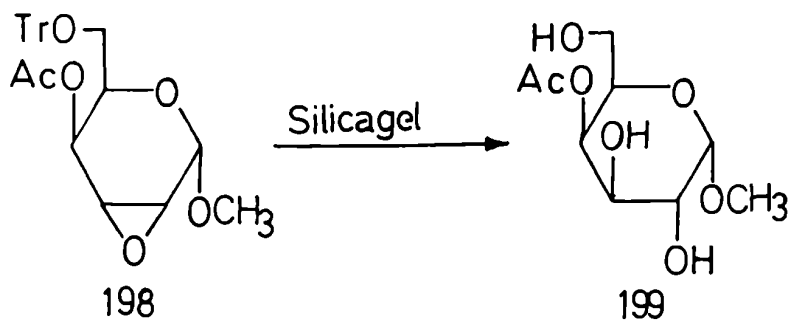
En esta sección incluimos otros dos métodos de destritilación, que si bien en los casos probados han tenido marcada efectividad, su uso aún no es muy común.

El primer caso es la destritilación con sílica gel. Si bien esta sustancia es un adsorbente ácido, se ha utilizado varias veces con éxito en la purificación de tritiléteres, por ejemplo han sido purificados por este método: el metil 2-acetamido-4-O-benzoil-2-desoxi-3-O-metil-6-O-tritil- α -D-galactopiranosido (195)¹²⁹ y la N-benzoil-5'-O-tritil-desoxicitidina (196)¹³⁰. Sin embargo en 1962 Buchanan y Schwarz¹³¹ indicaron que es necesario pretratar la sílica gel con hidróxido de amonio, así purifican el metil 3,4-anhidro-6-O-tritil- α -D-altrósido (197) sin que se produzca destritilación o apertura del epóxido.

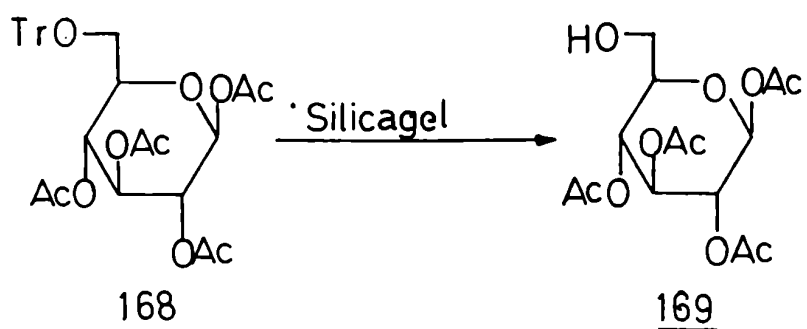
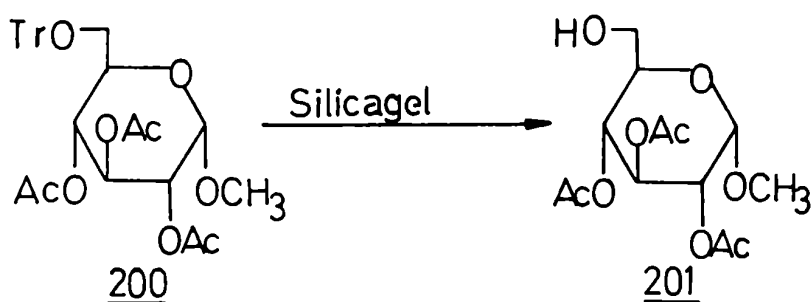


En 1965 Buchanan y Fletcher¹³² describen la apertura de epóxido y simultánea destritilación del metil 4-O-acetil-2,3-anhi

dro-6-O-tritil- α -D-gulósido (198) en columna de sílica gel para dar el metil 4-O-acetil- α -D-galactopiranosido (199).

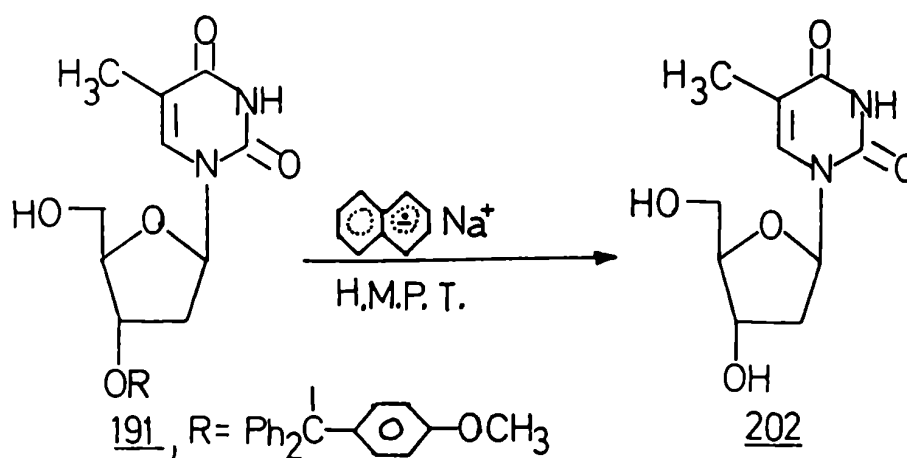


En 1967 Lehrfeld¹³³ destritiló en columna de sílica gel, entre otros, metil 2,3,4-tri-O-acetil-6-O-tritil- α -D-glucopiranosido (200) y 1,2,3,4-tetra-O-acetil-6-O-tritil- β -D-glucopiranosido (168) para obtener respectivamente metil 2,3,4-tri-O-acetil- α -D-glucopiranosido (201) con un rendimiento del 81% y 1,2,3,4-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosido (169) con un rendimiento del 87%. Usando ácido bromhídrico en ácido acético se obtuvo anteriormente un rendimiento del 46% en la destritilación de 200¹³⁴ y del 55% en la destritilación de 168¹⁰³.



En ninguno de los casos estudiados se registró migración de grupo acilo de C-4 a C-6 como suele suceder en algunos casos en que se hallan cercanos en la molécula un hidroxilo primario libre y uno secundario acilado¹³⁵. Además los rendimientos obtenidos por este método fueron superiores a los obtenidos anteriormente donde se destritolaba en medio ácido. Por último, la sílica gel además de ser un agente destritolante suave sirve para separar en la misma columna el trifenilmetanol del azúcar destritolado.

El segundo caso es la destritolación con el radical anión naftaleno. Ya desde hace varios años los éteres tritolados eran descompuestos con sodio o potasio suspendidos en éter¹³⁶, o por litio en una mezcla de T.H.F. y amoníaco líquido (-70°)¹³⁷. Sin embargo estos reactivos no son muy útiles para usar con ciertos nucleótidos pues los anillos de timina se reducen con sodio en amoníaco líquido¹³⁸. Entonces Greene y Lestinger¹³⁹ destritolan la 3'-O-p-metoxitritiltimidina (191) disolviéndola en piridina y agregando esta solución a otra que contenía el radical anión naftaleno como sal de sodio en H.M.P.T. Obtuvieron así la timidina (202) con un rendimiento del 92% sin que se redujera el anillo de timina.



IV.2.5.- Aplicación general de las reacciones de destritilación

Para concluir daremos una aplicación de la reacción. Cuando se trató metil 4-O-acetil-2,3-anhidro-6-O-tritil- α -D-gulósido (198)¹³² con ácido clorhídrico en acetona anhidra obtuvieron como producto principal el metil 6-O-acetil-3,4-isopropilidén- α -D-galactopiranosido (204) además del metil 6-O-acetil- α -D-galactopiranosido (203). Según los autores la reacción sigue el curso observado en la figura 25.

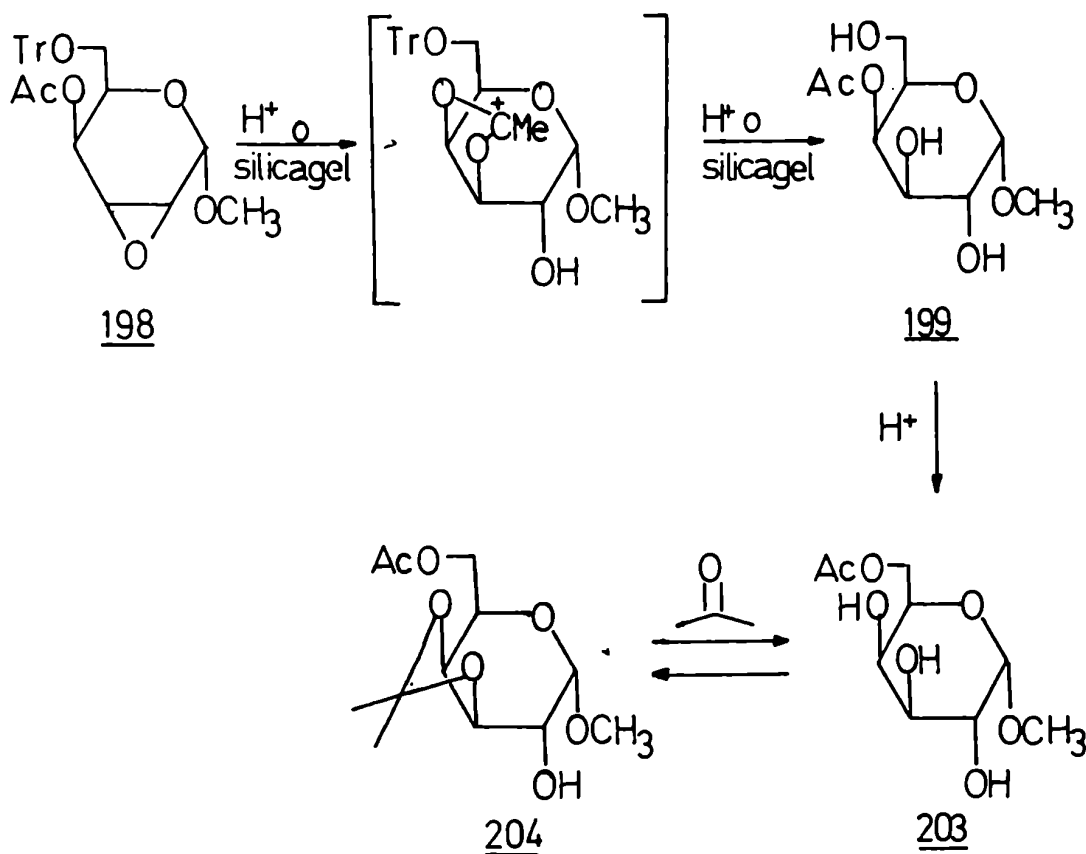


FIGURA 25: Destritilación de 198

Cuando el anhidro gulósido se trató con ácido acético 80% sólo se obtuvo metil 6-O-acetil- α -D-galactopiranosido (203), en cambio cuando se pasó por una columna de adsorción de sílica gel H

se obtuvo metil 4-O-acetil- α -D-galactopiranosido (199) puro. Cuando a este último producto se lo trató con ácido acético 80% se obtuvo el producto de migración: el metil 6-O-acetil- α -D-galactopiranosido (203). En resumen, cuando el anhidro gulósido 198 se trata en condiciones ácidas fuertes (ácido clorhídrico en acetona o ácido acético 80%) luego de la destritolación ocurre una migración de acetilo de C-4 a C-6, mientras que en medio débilmente ácido (sílica gel H) sólo ocurre la destritolación.

IV.3.- Uso del grupo tritilo en síntesis orgánica

Para finalizar este capítulo daremos unos ejemplos del uso sintético del grupo tritilo.

IV.3.1.- Síntesis de la 2',3'-di-O-benciluridina (166)

Michelson y Todd¹¹² prepararon la 2',3'-di-O-benciluridina (166) siguiendo la siguiente secuencia sintética (Fig.26):

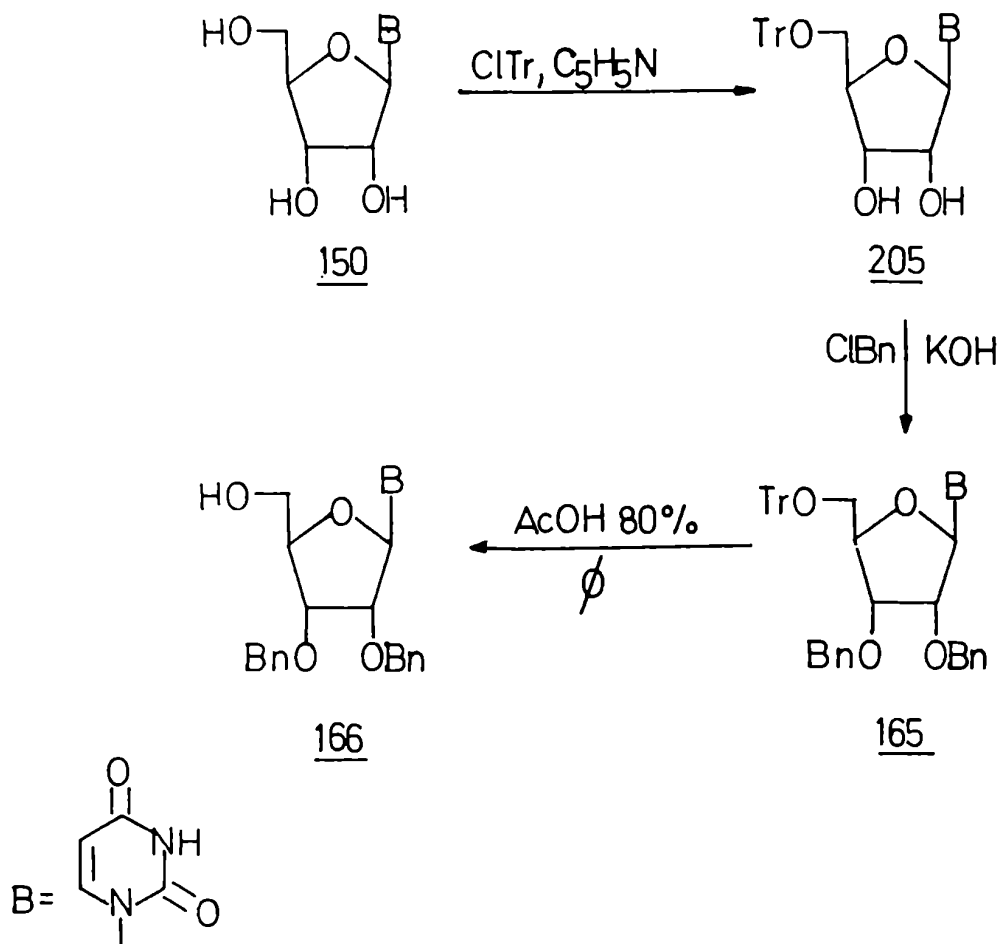


FIGURA 26: Síntesis de 2',3'-di-O-benciluridina (166)

a.- tritilación de la uridina (150) por el método tradicional para obtener la 5'-O-tritiluridina (205), b.- bencilación de 205 con cloruro de bencilo en medio básico para obtener la 5'-O-tritil-2,3-di-O-benciluridina (165), c.- este último producto se destritiló con ácido acético 80%, obteniéndose así la 2,3-di-O-benciluridina (166) con un rendimiento total del 57%.

IV.3.2.- Síntesis de dietil-ditioacetal-2,3,4-tri-O-acetil-D-arabinosa (209)

Barker¹⁴⁰ preparó dietil-ditioacetal-2,3,4-tri-O-acetil-D-arabinosa (209) siguiendo la siguiente secuencia sintética (Fig.27):
 a.- tritilación de dietil-ditioacetal-D-arabinosa (206) por el método tradicional para obtener dietil-ditioacetal-5-O-tritil-D-arabinosa (207),
 b.- sin previo aislamiento, acetilación para obtener dietil-ditioacetal-2,3,4-tri-O-acetil-5-O-tritil-D-arabinosa (208), c.- destritilación con ácido bromhídrico 50% en ácido acético para dar dietil-ditioacetal-2,3,4-tri-O-acetil-D-arabinosa (209). Este método es una modificación del utilizado por Wolfrom y col.^{119,141} para obtener el enantiómero y es similar al utilizado por Zinner y col.¹⁴² para obtener el mismo compuesto

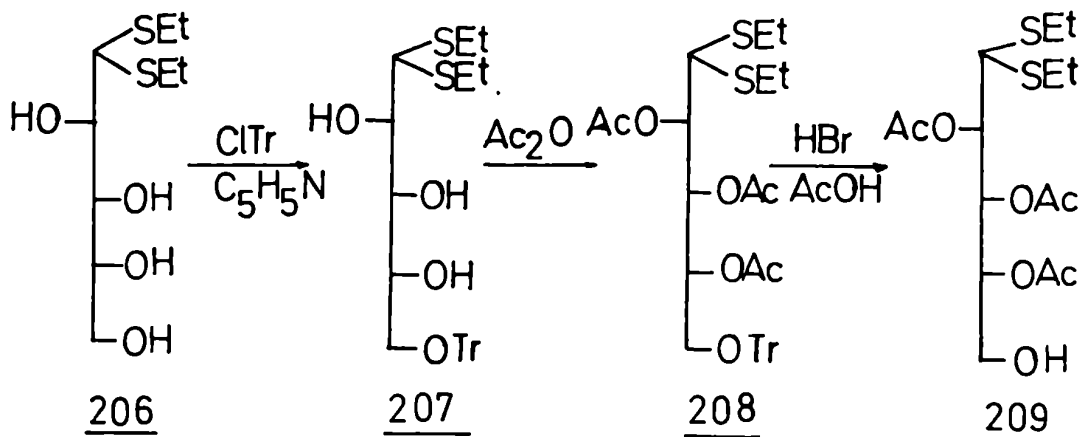
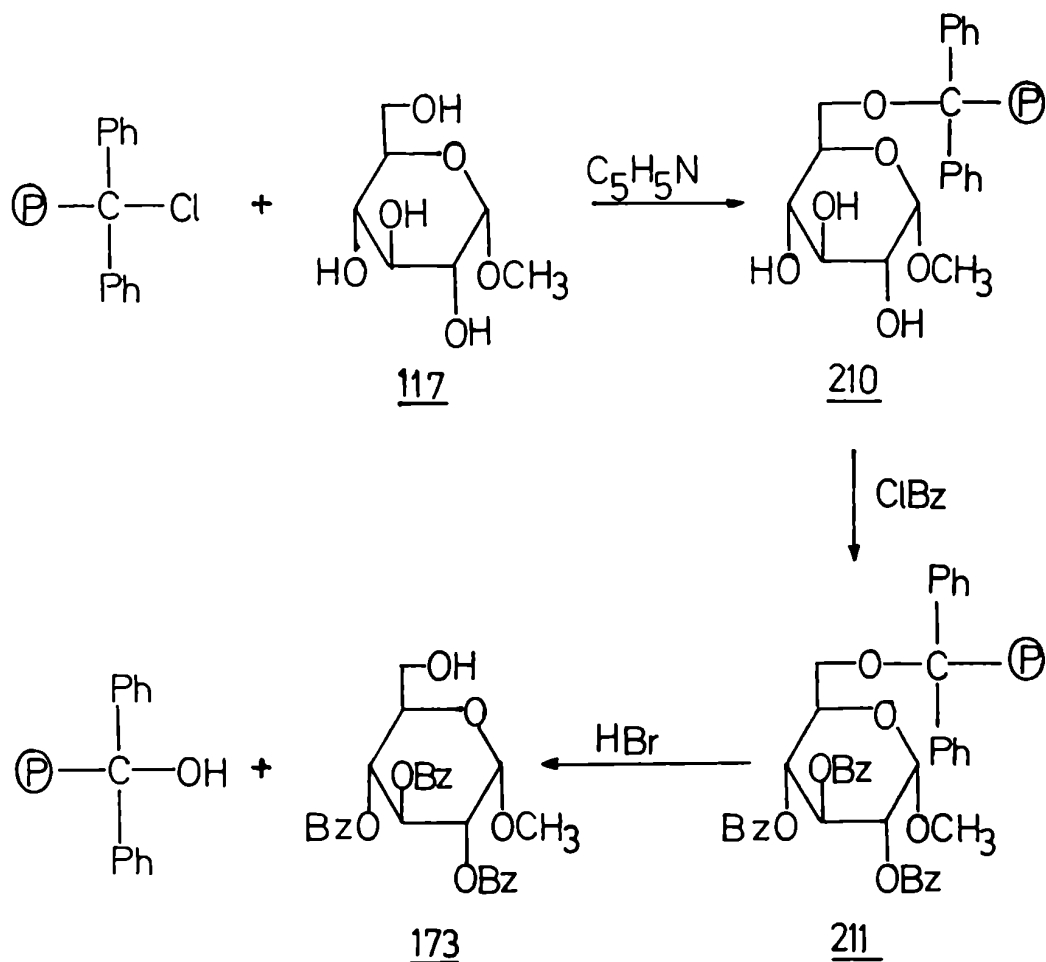


FIGURA 27: Síntesis de dietil-ditioacetal-2,3,4-tri-O-acetil-D-arabinosa (209)

IV.3.3.- Síntesis de metil 2,3,4-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosido (173)

Fréchet y Haque¹¹⁰ obtuvieron metil 2,3,4-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosido (173) siguiendo la siguiente secuencia sintética (Fig.28):



Ⓟ = Copolímero estireno-1% divinilbenceno.

FIGURA 28: Síntesis de metil 2,3,4-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosido (173)

a.- protección del hidroxilo primario del metil α -D-glucopiranosido (117) mediante cloruro de tritilo polimérico obteniéndose el glicósido unido a la resina (210), b.- tratamiento del mismo con

cloruro de benzoilo para obtener el producto benzoilado (211) y c.- finalmente se destritiló cuantitativamente haciendo pasar una corriente de ácido bromhídrico seco a través de una suspensión del polímero (211) en cloruro de metileno obteniéndose así el metil 2,3,4-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranósido (173) con un rendimiento total del 86%. Si bien por este método no se mejoran sensiblemente los rendimientos tiene la ventaja de que se simplifican los pasos de purificación y aislamiento de intermediarios.

CAPITULO V

R.M.N. - ¹³C DE MONOSACARIDOS

R.M.N. - ^{13}C DE MONOSACARIDOS

V.1.- Interacciones que influyen en los desplazamientos químicos

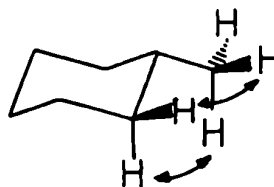
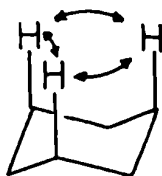
Se analizarán las distintas interacciones que tienen lugar en monosacáridos y su influencia en los desplazamientos químicos, los cuales serán utilizados para la interpretación de los espectros realizados en esta tesis.

V.1.1.- Efecto HC o interacción 1,3-sin

El efecto consiste en lo siguiente: entre dos carbonos análogos aquel que posea mayor número de interacciones 1,3-sin entre sus hidrógenos y los hidrógenos del carbono γ se desplazará en aproximadamente 4,5 p.p.m. a campos más bajos por cada interacción 1,3-sin¹⁵⁶.

Los autores describen otros tipos de interacciones, pero dado que sólo haremos comparaciones semicuantitativas entre los desplazamientos químicos de carbonos análogos de compuestos isómeros, sólo utilizaremos la interacción 1,3-sin (HC).

En los siguientes ejemplos se señalan con flechas las interacciones 1,3-sin.



212

Debido a este tipo de interacción los carbonos 2 y 6 del metilciclohexano (212) (36,4 p.p.m.) se desplazan en 8,7 p.p.m. a campos más bajos que cualquier carbono del ciclohexano (27,7 p.p.m.) pues en los primeros existen dos interacciones 1,3-sin a dicionales con dos de los hidrógenos del metilo¹⁴³.

Podemos aplicar esta regla a ciclohexanoles. Si comparamos los espectros de R.M.N.-¹³C del trans-4-t-butilciclohexanol (213) y el cis-4-t-butilciclohexanol (214)¹⁴⁴ (Tabla 10), se observa que al pasar del isómero trans (213) con el hidroxilo e cuatorial al isómero cis (214) con el hidroxilo axial se produce un corrimiento a campos más altos de los carbonos 1,2,3,5 y 6, mientras que el C-4 sufre la variación menor.

TABLA 10: Comparación de los espectros de R.M.N.-¹³C del cis (214) y trans (213)-4-t-butilciclohexanol

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<u>214</u>	65,0	33,3	21,0	48,2	21,0	33,3
<u>213</u>	70,4	35,7	25,7	47,3	25,7	35,7
$\delta(214) - \delta(213)$	-5,4	-2,4	-4,7	0,9	-4,7	-2,4

Esto se puede explicar teniendo en cuenta que al pasar del isómero trans (213) (hidroxilo ecuatorial) al isómero cis (214) (hidroxilo axial) los carbonos 3 y 5 pierden cada uno una interacción 1,3-sin. A su vez el C-1 pierde las interacciones 1,3-sin con los hidrógenos axiales en C-3 y C-5 (Fig.29)

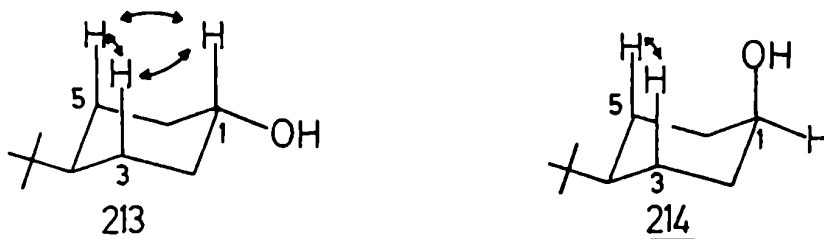


FIGURA 29: Interacciones 1,3-sin en los isómeros trans (213) y cis (214) del 4-t-butilciclohexanol.

Los carbonos 2 y 6 sufrirían el clásico desplazamiento a campos más altos que se observa en los carbonos β a un carbono hidroxilado cuando la configuración cambia de ecuatorial a axial^{145,146}. Por último el carbono 4 sufre una muy pequeña variación debido a que prácticamente no interacciona con el hidroxilo.

Daremos para concluir un ejemplo de la aplicación de este principio a hidratos de carbono.

En la tabla 11 se comparan los espectros de R.M.N.-¹³C de los anómeros α y β de la D-glucopiranososa (111)¹⁴⁷. Al pasar del anómero β (hidroxilo ecuatorial) al anómero α (hidroxilo axial) observamos el mismo tipo de variaciones que entre los isómeros trans (213) y cis (214) del 4-t-butilciclohexanol, o sea: los carbonos 1,2,3 y 5 se desplazan a campos más altos, mientras que el carbono 4 y el carbono 6 exocíclico no sufren prácticamente variación alguna.

TABLA 11: Comparación de los espectros de R.M.N.-¹³C de los anómeros α y β de la D-glucopiranososa (111)

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<u>111</u> α	92,9	72,5	73,8	70,6	72,3	61,6
<u>111</u> β	96,7	75,1	76,7	70,6	-76,8	61,7
δ (<u>111</u> α)- δ (<u>111</u> β)	-3,8	-2,6	-2,9	0,0	-4,5	-0,1

Esto se explica al igual que antes por las interacciones 1,3-sin que desaparecen en el anómero α entre los carbonos 1 y 3 y entre los carbonos 1 y 5 (Fig.30), y para el carbono 2 debido al ya conocido efecto causado cuando el hidroxilo pasa de la posición ecuatorial a la axial^{145,146}. Por último los carbonos 4 y 6 no sufren modificación por hallarse lejanos al centro anomérico.

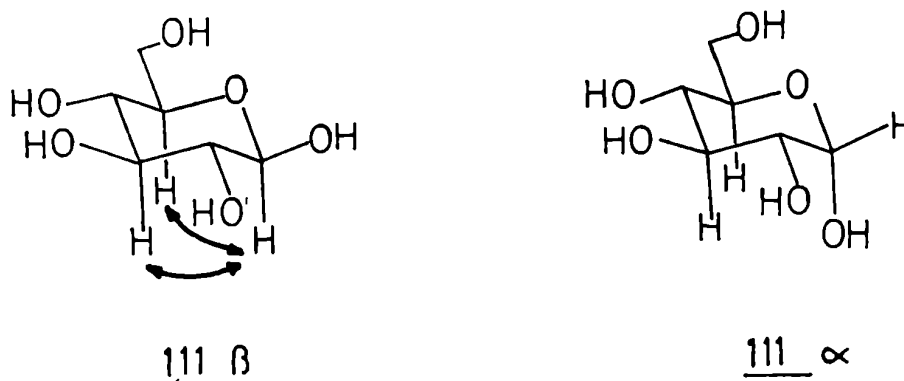


FIGURA 30: Interacciones 1,3-sin en los anómeros α y β de la D-glucopiranososa (111).

Se puede observar que las diferencias relativas varían para los carbonos análogos según se trate de los isómeros del 4-t-butilciclohexanol o de la D-glucopiranososa (Tablas 10 y 11 respectivamente). Esto se deberfa a la modificación estructural introducida al cambiar un carbono del anillo por un oxígeno y además a la electronegatividad de los sustituyentes de los distintos carbonos. No obstante debe destacarse que desde un punto de vista se micuantitativo las interacciones 1,3-sin son de utilidad en la asignación de los desplazamientos a carbonos de compuestos isómeros.

V.1.2.- Influencia de la acilación en los desplazamientos químicos

V.1.2.1.- Efecto general

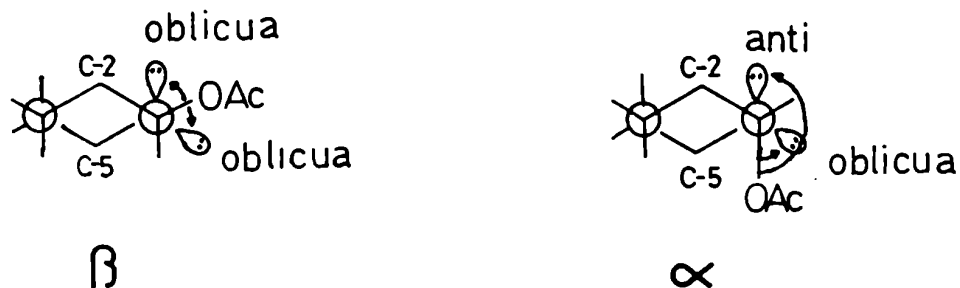
Se sabe por numerosos datos experimentales que la acetilación de un hidroxilo en una estructura alifática o cíclica produce un corrimiento a campos más bajos (2-4p.p.m.) del carbono

esterificado en el hidroxilo respecto de su alcohol precursor¹⁴⁸ mientras que en los carbonos β se observa un corrimiento a campos más altos (2-4 p.p.m.).

V.1.2.2.- Efectos producidos por acilación del hidroxilo anomérico.

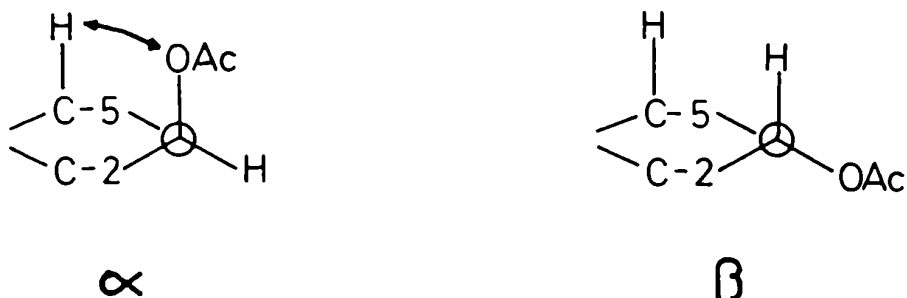
Sin embargo cuando se acetila el hidroxilo del carbono anomérico de una piranosa se observa que dicho carbono sufre un corrimiento a campos más altos (0,5 p.p.m. para el carbono con el hidroxilo axial y 1,5 p.p.m. para el carbono con el hidroxilo ecuatorial). A este efecto lo denominaremos efecto α de acetilación anomérica¹⁴⁹⁻¹⁵². Este efecto inesperado de protección por esterificación del hidroxilo anomérico es explicado de distintas formas. Según Pfeffer y col.¹⁵¹ este efecto se debe a que el carbonilo del grupo acetilo se ve forzado a adoptar una orientación de protección con respecto al C-1 debido al átomo de oxígeno del anillo. Poszsgay y Neszmélyi¹⁵⁰ consideran que este efecto puede ser provocado por más de un factor, y aunque no se pueden desconocer las interacciones estéricas, también las interacciones a través de los enlaces entre los orbitales-p del átomo de oxígeno del anillo y del grupo aciloxi, deben ser tenidas en cuenta como una contribución más a este efecto. Agregan que este tipo de interacciones son más efectivas en los anómeros β (hidroxilo ecuatorial) que en los anómeros α (hidroxilo axial), como se puede observar por la mayor diferencia en desplazamiento a campos más altos inducido por acetilación del anómero β (1,5 p.p.m.) que en el anómero α (0,5 p.p.m.). Esta diferencia entre ambos anómeros se puede deber a que en el anómero con el hidroxilo ecuatorial (anómero β en la mayoría de los casos) el grupo aciloxi está en una relación oblicua con ambos orbitales del átomo de oxígeno del anillo que contienen cada uno un par de electrones libres. En cambio, en el anómero con el hidroxilo axial (anómero α en la mayoría de los casos) el grupo aciloxi está en una relación oblicua con sólo uno de los orbitales del átomo de

oxígeno del anillo, y en una relación anti con el otro. Esto trae como consecuencia que en el anómero α haya una menor interacción del grupo aciloxi con el oxígeno del anillo y por lo tanto el efecto de acilación sea menor que en el anómero β .



El efecto de acilación del hidroxilo anomérico sobre el carbono vecino (C-2) es al igual que en los demás compuestos un corrimiento de 1,7 a 3,0 p.p.m. a campos más altos en ambos anómeros. A este efecto lo denominaremos efecto β de acilación anomérica.

Por último mencionaremos que cuando se acetila un hidroxilo anomérico α (hidroxilo axial) el C-5 sufre un desplazamiento de alrededor de 2,5 p.p.m. hacia campos más bajos, mientras que la acetilación de un hidroxilo anomérico β (hidroxilo ecuatorial) no tiene prácticamente efecto sobre el desplazamiento químico de C-5. Esto se debe a la interacción 1,3-sin-diaxial entre el H-5 y el hidroxilo del anómero α , interacción que por otra parte se pierde en el anómero β . A este efecto lo denominaremos efecto γ de acilación anomérica.

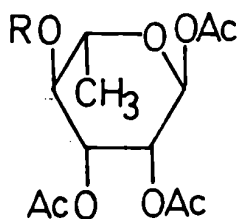


V.1.2.3.- Efecto producido por acilación de hidroxilos no anoméricos

Cuando se introduce un grupo acetilo o benzoilo en uno de los hidroxilos secundarios de un hidrato de carbono se observa tal como vimos para otro tipo de compuestos monohidroxilados, un corrimiento de los carbonos β de 1,7 a 3,0 p.p.m. a campos más altos. Sin embargo el carbono α sufre pequeña o ninguna variación en su desplazamiento. Por ejemplo si comparamos los espectros de R.M.N.- ^{13}C al pasar de la 1,2,3,4-tetra-O-acetil- α -L-ramnopiranosas (215) a la 1,2,3-tri-O-acetil- α -L-ramnopiranosas (216)¹⁵⁰ (Tabla 12) se observa que los carbonos 3 y 5, en posición β respecto al C-4 que ha sufrido la desacetilación, sufren un desplazamiento de 2,9 y 2,1 p.p.m. respectivamente a campos más bajos, mientras que los demás carbonos, incluido el C-4 no sufren prácticamente modificación.

TABLA 12: Comparación de los espectros de R.M.N.- ^{13}C de los compuestos 215 y 216

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<u>216</u>	91,2	69,1	71,9	70,7	71,0	17,6
<u>215</u>	90,9	68,9	69,0	70,7	68,9	17,5
$\delta(\underline{216}) - \delta(\underline{215})$	0,3	0,2	2,9	0,0	2,1	0,1



215, R = Ac

216, R = H

Una probable explicación para la aparente discrepancia en el bajo valor de desplazamiento del carbono α cuando éste es acetilado en un azúcar, respecto al observado para otros alcoholes, es la siguiente: cuando el nuevo grupo acetilo interactúa con los sustituyentes vecinos, debido a un factor estérico, el corrimiento usual a campos más bajos, encontrado en la acetilación de ciclohexanoles, se ve cancelado¹⁴⁸.

Existen numerosos ejemplos en literatura donde se observa este efecto^{150,153}.

V.2.- Aplicación de la técnica de Desacoplamiento a Frecuencia Unica (D.F.U.)gráfica.

La técnica D.F.U. gráfica¹⁵⁴ se utilizó para la asignación de los distintos carbonos de compuestos descritos en esta tesis.

Este método consiste en irradiar a distintas frecuencias del espectro protónico, que no necesariamente deben coincidir con la frecuencia de algún hidrógeno. Para cada frecuencia irradiada cada carbono aparece partido por los hidrógenos unidos directamente, con una constante de acoplamiento J_R (partición residual) dada por la siguiente expresión¹⁵⁵: $J_R = J_{CH} \cdot \Delta f / P$, donde J_{CH} es la verdadera constante de acoplamiento entre el carbono observado y el hidrógeno unido directamente, P es la potencia del campo magnético y Δf es la diferencia entre la frecuencia a la cual se irradia la zona protónica y la frecuencia a la cual realmente resuena el hidrógeno del carbono bajo consideración. Siendo J_{CH} constante para cada carbono y manteniendo P constante, la constante de acoplamiento residual J_R será directamente proporcional a Δf . En el caso particular de que la frecuencia irradiada coincida con la frecuencia de resonancia del hidrógeno unido directamente a dicho carbono, o sea $\Delta f = 0$, la señal de dicho carbono aparecerá como un singulete, como en el caso del método D.F.U.

Cuando se grafican para cada carbono en cuestión, por separado las señales (en p.p.m.) que aparecen al irradiar a cada frecuencia, vs. la frecuencia (en p.p.m.) de hidrógeno, se obtienen rectas que se cortan en un punto que tiene como coordenadas: en un eje la frecuencia de resonancia de un determinado carbono y en el otro eje la frecuencia de resonancia del hidrógeno directamente unido al mismo, pudiendo asignarse así el carbono que corresponde a cada hidrógeno.

CAPITULO VI

DESCRIPCION Y DISCUSION DE LOS

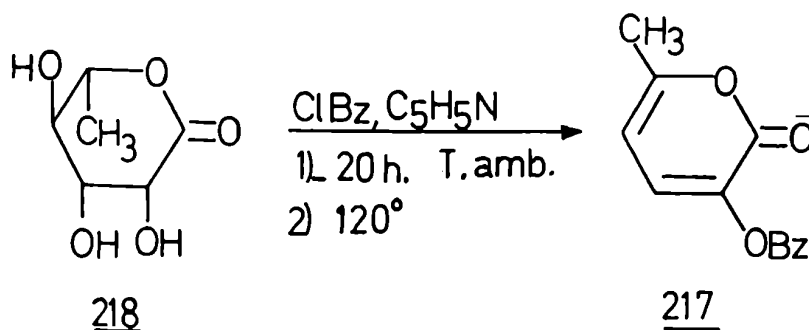
RESULTADOS OBTENIDOS

DESCRIPCION Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

VI.1.- ELIMINACION BETA EN L-RAMNONO-1,5-LACTONA, SINTESIS DE
2-O-BENZOIL-3,4,6-TRIDESOXI-DL-TREO-HEXOPIRANOSA

VI.1.1.- Introducci3n

Lederkremer y col.¹⁵⁷ obtuvieron por primera vez la 3-benzoiloxi-6-metilpir3n-2-ona (217) por tratamiento de la L-ramnono-1,5-lactona (218) con exceso de cloruro de benzoilo y piridina durante 20 horas a temperatura ambiente y posterior sublimaci3n del 3cido benzoico formado a 120° y presi3n reducida.



La aplicaci3n a este 3ltimo producto, de la secuencia sint3tica desarrollada por Lederkremer y col para obtener desoxi-az3cares^{4,5,7-10} v3a hidrogenaci3n catal3tica y reducci3n a aldosa con disiamilborano nos permitir3a obtener la 3,4,6-tridesoxi-

DL-treo-hexopiranososa (221) en sólo tres pasos (Fig.31).

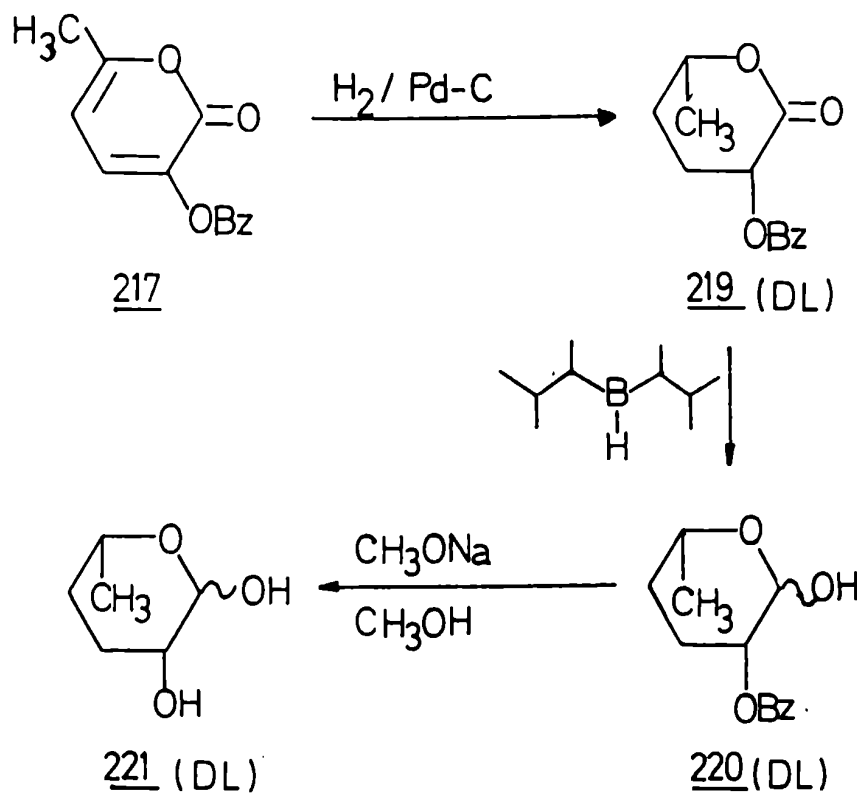
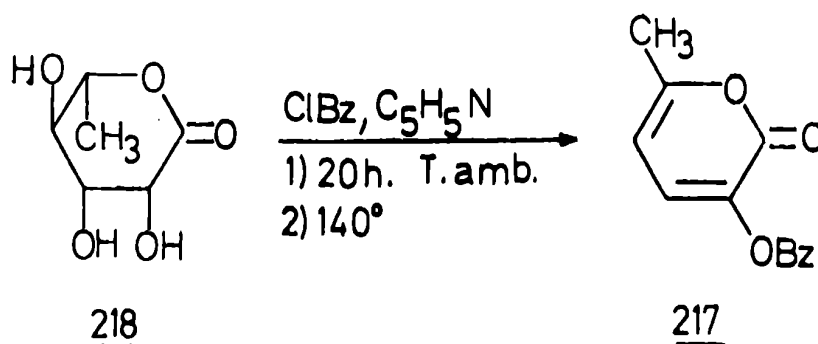


FIGURA 31: Síntesis de 3,4,6-trideoxi-DL-treo-hexopiranososa (221)

VI.1.2.- 3-benzoiloxi-6-metilpirán-2-ona (217)

La 3-benzoiloxi-6-metilpirán-2-ona (217) se obtuvo por el método descrito por Lederkremer y col.¹⁵⁷, tratando la L-ramno-1,5-lactona (218) con exceso de cloruro de benzoilo y piridina, 20 horas a temperatura ambiente. Se modificó el método de purificación de la siguiente forma. Luego de eliminar el ácido benzoico por sublimación a presión reducida y a 120°, se elevó la tem

peratura a 140° sublimando un producto, que luego de cristalizar de etanol se caracterizó como la 3-benzoiloxi-6-metilpirán-2-ona (217) idéntica a una muestra auténtica¹⁵⁷. El rendimiento en este caso fue algo superior al informado anteriormente (54%)¹⁵⁷.



Las señales del espectro de R.M.N.-¹³C de la 3-benzoiloxi-6-metilpirán-2-ona (217) (Fig.32) fueron asignadas por comparación con los desplazamientos observados para otras pirán-2-onas¹⁵⁸ y por D.F.U.

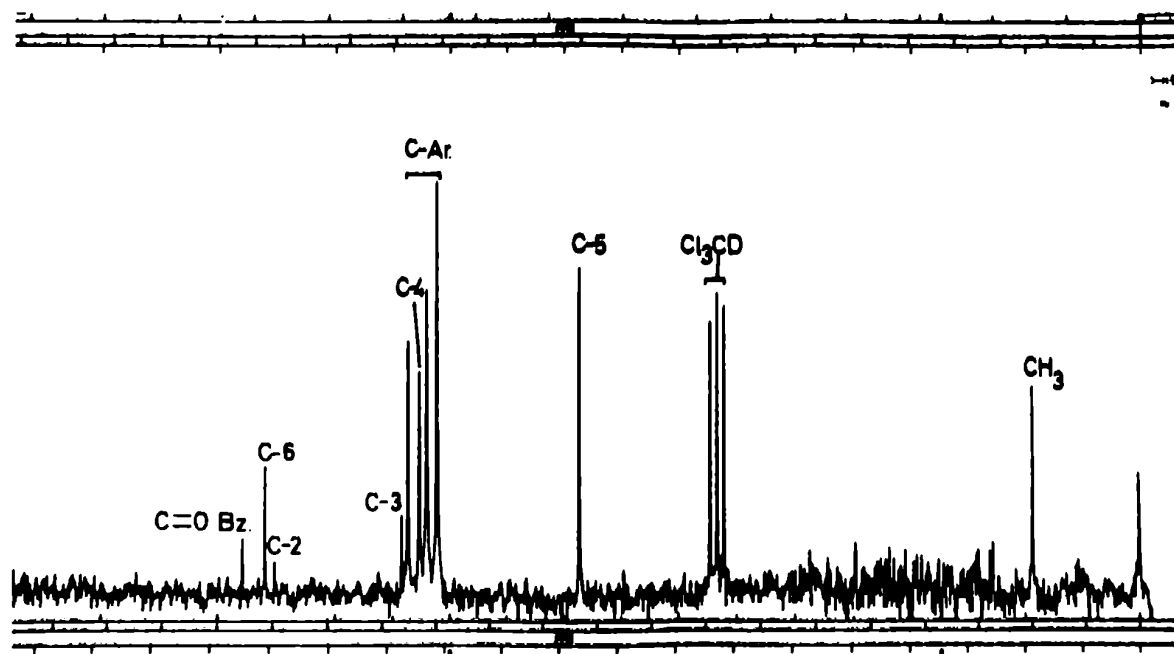


FIGURA 32: Espectro de R.M.N.-¹³C T.D. de 217

En la tabla 13 se observan las asignaciones hechas por Turner y Pirkle¹⁵⁸ para la pirán-2-ona (222), la 6-metilpirán-2-ona (223) y la 3-acetiloxi-pirán-2-ona (224) en Cl_3CD , y se las compara con las asignaciones hechas para la 3-benzoiloxi-6-metilpirán-2-ona (217).

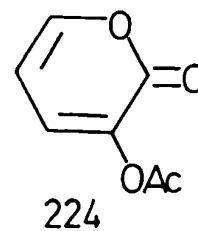
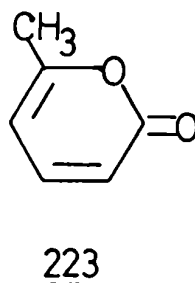
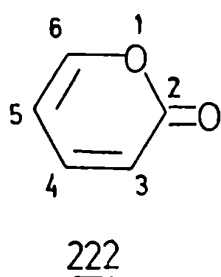
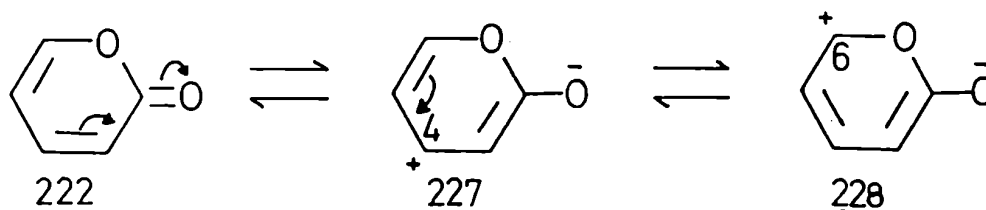
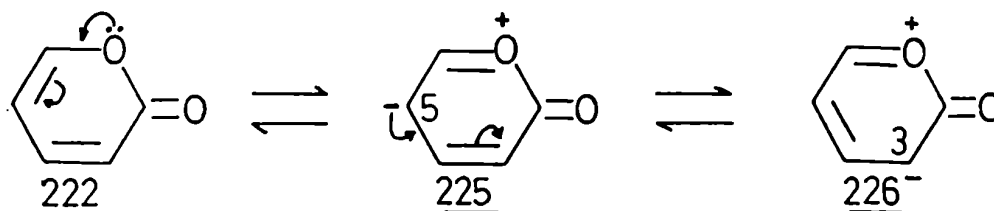


TABLA 13: Comparación de los espectros de R.M.N.-¹³C de distintas pirán-2-onas.

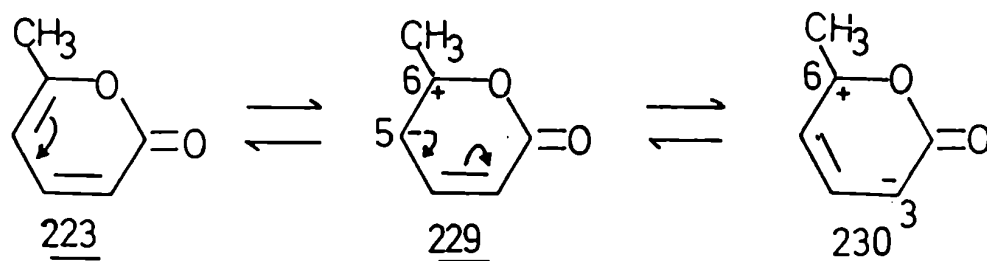
Compuesto	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	-CH ₃
<u>222</u>	162,0	117,0	142,8	106,0	152,0	-
<u>223</u>	162,0	112,6	144,1	103,4	162,9	19,8
<u>224</u>	157,6	137,3	131,2	105,4	149,1	-
<u>217</u>	158,1	134,9	131,7	102,1	159,7	19,5

Para interpretar el espectro de pirán-2-ona (222) es necesario observar las distintas estructuras de resonancia.

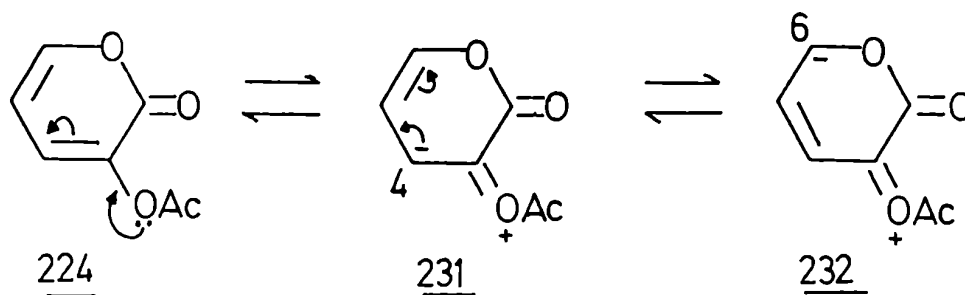


Por un lado el oxígeno del anillo actúa como dador de e lectrones aumentando la densidad de carga negativa sobre los carbonos 3 y 5 (estructuras 225 y 226), por lo tanto el efecto neto es una protección de los mismos apareciendo a campos más altos (117,0 y 106,0 p.p.m. respectivamente) (Tabla 13). Por otra parte el carbonilo de la lactona tiene un efecto contrario al anterior disminuyendo la densidad de carga de los carbonos 4 y 6 (estructuras 227 y 228), que aparecen por lo tanto a campos más bajos (142,8 y 152,0 p.p.m. respectivamente) (Tabla 13).

Si se sustituye el H-6 por un metilo (compuesto 223), se observa un corrimiento del C-6 a campos más bajos (10,9 p.p.m.), mientras que el C-5 sufre un corrimiento a campos más altos (2,6 p.p.m.) . Estos efectos son análogos a los observados cuando se sustituye un hidrógeno vinílico por un grupo metilo¹⁴⁵ en un doble enlace. EL C-4 sufre un efecto similar al C-6, pero mucho menor en magnitud, con un desplazamiento a campos más bajos de 1,3 p.p.m., mientras que el C-3 sufre un efecto similar al C-5 con un desplazamiento a campos más altos (4,4 p.p.m.). Estos desplazamientos se explican teniendo en cuenta que el grupo metilo es un dador de electrones y estabiliza las estructuras resonantes 229 y 230 que poseen una mayor densidad de carga negativa sobre los carbonos 5 y 3, y menor densidad en el C-6.



Si ahora se sustituye en la pirán-2-ona (222) el H-3 por un grupo acetiloxi (compuesto 224), se pueden formular nuevas estructuras resonantes:



Esta es la causa del desplazamiento de los carbonos 4 y 6 a campos más altos (11,6 y 2,9 p.p.m. respectivamente). El C-3 como es de esperar sufre un sensible desplazamiento a campos más bajos (20,3 p.p.m.) debido a la electronegatividad del sustituyente acetiloxi. El C-5 prácticamente no sufre variación (Tabla 13).

Dado que la introducción de los grupos metilo y benzoiloxi no trae aparejada cambios conformacionales, pues la molécula es plana, y suponiendo que el grupo benzoiloxi produce desplazamientos similares al acetiloxi, podemos calcular semicuantitativamente las señales para la 3-benzoiloxi-6-metilpirán-2-ona (217).

En la tabla 14 se indica para cada carbono los efectos producidos al sustituir H-6 por metilo y H-3 por acetiloxi en la pirán-2-ona (222). Se sumaron los efectos para cada carbono, y tomando como base la pirán-2-ona (222) se calcularon las señales para la 3-benzoiloxi-6-metilpirán-2-ona (217). Los valores calculados concuerdan, dentro del error experimental, con las asignadas en base al espectro de R.M.N.-¹³C (Fig.32)

No obstante, debido al error del método y a la proximidad de los desplazamientos, habría dos pares de señales que podrían intercambiarse: C-3 (134,9 p.p.m.) y C-4 (131,7 p.p.m.), y por otro lado C-2 (158,1 p.p.m.) y C-6 (159,7 p.p.m.). Esta indefinición desaparece cuando se irradian selectivamente los hidrógenos 4 y 5 (Fig.33), considerando para los mismos los desplazamientos publicados¹⁵⁷.

TABLA 14: Comparación entre las señales de R.M.N.-¹³C calculadas y observadas para la 3-benzoiloxi-6-metilpirán-2-ona (217)

	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
H-6 por metilo*	+0,0	-4,4	+1,3	-2,6	+10,9
H-3 por acetiloxi*	-4,4	+20,3	-11,6	-0,6	-2,9
Desplazamiento total*	-4,4	+15,9	-10,3	-3,2	+8,0
<u>222</u>	162,0	117,0	142,8	106,0	152,0
Calculado para <u>217</u>	157,6	132,9	132,5	102,8	160,0
Asignadas para <u>217</u>	158,1	134,9	131,7	102,1	159,7
$\Delta\delta = \delta_{\text{calc.}} - \delta_{\text{asig.}}$	-0,5	-2,0	0,8	0,7	0,3

* El signo positivo indica desplazamiento a campos más bajos, y el signo negativo indica desplazamiento a campos más altos respecto a la pirán-2-ona (222).

Cuando se irradió a 6,02 p.p.m. (H-5) (Fig.33 A) se observó como era de esperar, un singulete a 102,1 correspondiente al C-5. A campos más bajos se observa además de los carbonos aromáticos un doblete a 131,7 p.p.m. y un singulete a 134,9 p.p.m., por lo tanto la primer señal fue asignada al C-4 que se acopla con H-4 y la segunda señal al C-3 que aparece como singulete debido a que no está unido directamente a ningún hidrógeno. Además cuando se irradió a 7,15 p.p.m. (H-4) (Fig.33 B) la señal de 134,9 (C-3) permanece como singulete como era de esperarse, y la de 131,7 (C-4), que antes aparecía como doblete, aparece ahora como singulete, confirmando las asignaciones hechas. Se observa también en este último espectro que la señal de 102,1 p.p.m. (C-5) aparece ahora como doblete a causa de la partición con H-5.

Para distinguir entre C-6 y C-2 se observó que en ambas irradiaciones (Fig.33 A y 33 B) la señal a 159,7 p.p.m. aparece como un conjunto de varias señales. En base a esto se asignó la misma a C-6 que se acoplaría a distancia con los hidrógenos del metilo. Esto sucede porque los hidrógenos del metilo ($\delta_{\text{H}}=2,28$ ppm) resuenan lejos de la zona irradiada ($\delta_{\text{H}}=6,02$ o 7,15 p.p.m.) y por lo tanto queda una constante de acoplamiento β residual muy

pequeña entre los hidrógenos del metilo y el C-6. Por otro lado el C-2 no posee hidrógenos en β por lo cual de observarse debería aparecer como singulete, con lo cual queda confirmada dicha asignación.

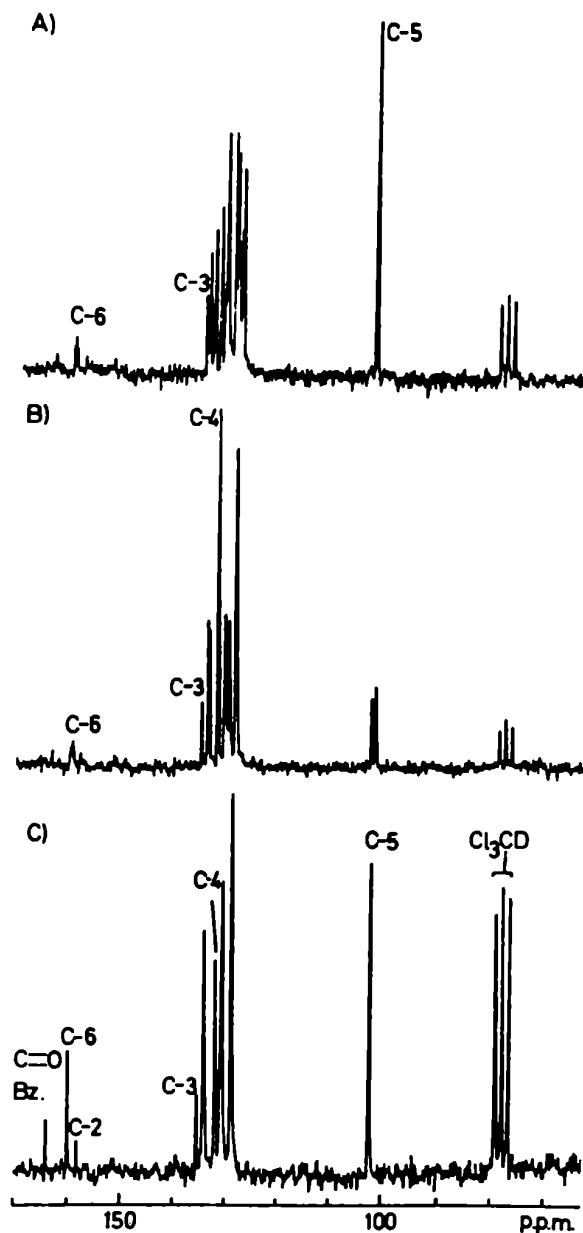
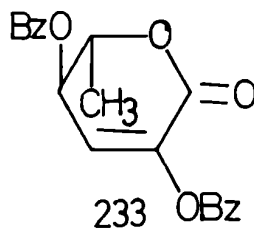


FIGURA 33: Asignación de las señales de C-2, C-3, C-4, C-5 y C-6 de 217 por irradiación selectiva (D.F.U.). A.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 6,02 p.p.m. (H-5), en cloroformo-D (25,2 MHz). B.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 7,15 p.p.m. (H-4), en cloroformo-D (25,2 MHz). C.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 T.D. en cloroformo-D (25,2 MHz).

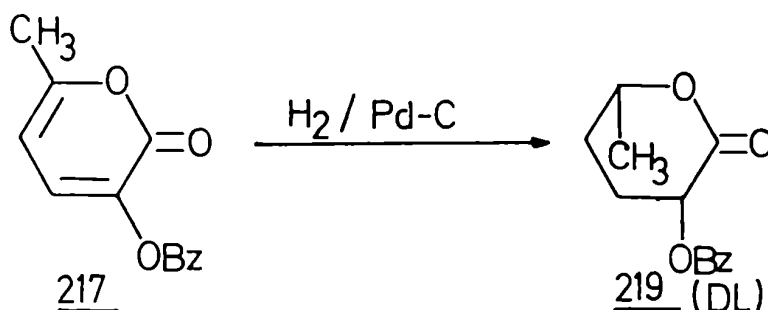
Si bien la señal del carbono carbonílico (C-2) del anillo de pirona no aparece en los espectros parcialmente desacoplados, el valor al cual aparece en el espectro totalmente desacoplado (158,1 p.p.m.) (Fig.32 y 33 C) es similar al observado para el carbono carbonílico del compuesto 233 (157,7 p.p.m.)



Por último, de la tabla 13 se puede observar que el carbono del metilo de 217 tiene un valor de δ similar al del compuesto 223 (19,5 y 19,8 p.p.m. respectivamente) debido al entorno similar de ambos carbonos.

VI.1.3.- 2-O-benzoil-3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexono-1,5-lactona (219)

El primer paso de la secuencia (Fig.31) se llevó a cabo hidrogenando la 3-benzoiloxi-6-metilpirán-2-ona (217) en presencia de paladio-carbón 5%, hasta que no se registró absorción de hidrógeno. Por cromatografía en placa delgada se observó un único producto de menor movilidad que el compuesto de partida, que cristalizó de etanol. Fue caracterizado como la 2-O-benzoil-3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexono-1,5-lactona (219) (p.f. 148-150°) en base a estudios espectroscópicos y químicos. El rendimiento de la reacción fue del 97%.



El análisis elemental de C y H estaba de acuerdo con la estructura propuesta y el compuesto no presentaba actividad óptica.

El espectro I.R. (Fig.34) muestra, entre otras, las siguientes bandas de absorción: a 1760 cm^{-1} la banda correspondiente al carbonilo de 1,5-lactona y a 1720 cm^{-1} la señal correspondiente al carbonilo de benzoilo.

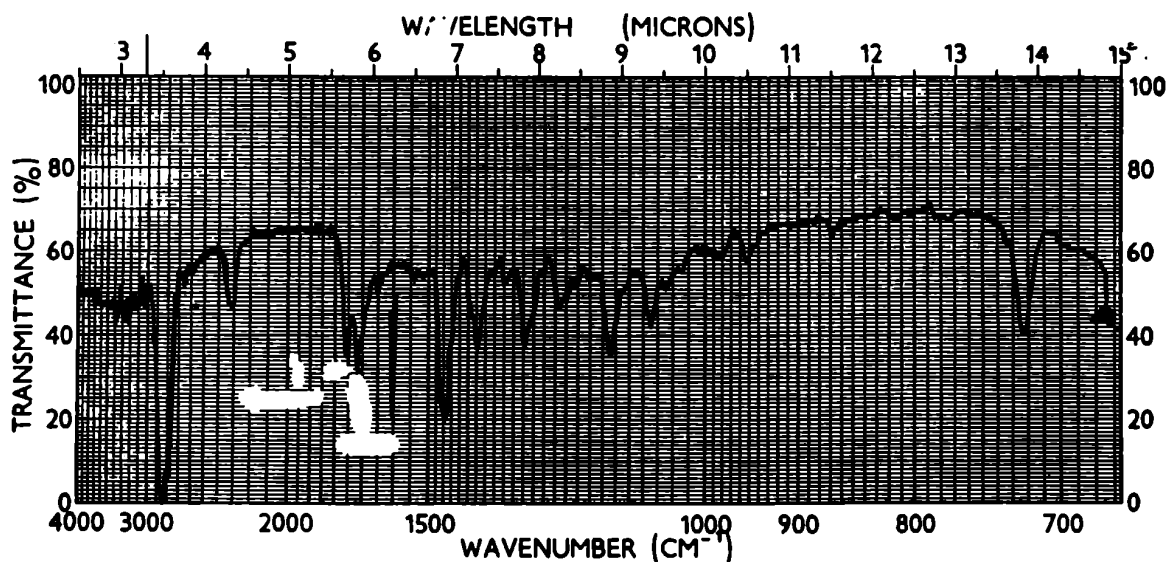


FIGURA 34: Espectro I.R. de 219

El corrimiento de la señal del carbonilo de la lactona 219 en 40 cm^{-1} a frecuencias más altas respecto del carbonilo de la 3-benzoiloxi-6-metilpirán-2-ona (217) (1720 cm^{-1})¹⁵⁷, se debe a que ya no existe conjugación del carbonilo de la lactona con los dobles enlaces, por lo cual se concluye que la hidrogenación ha sido total

El espectro de R.M.N.-¹H (Fig.35) presenta las siguientes señales: entre 8,2 y 7,2 ppm un multiplete que integra para 5 hidrógenos, correspondientes al anillo aromático del grupo benzoilo, a 5,75 ppm un doble doblete atribuido al H-2 con $J_{2,3}$ 8,0 Hz y

$J_{2,3}$, 10 Hz; a 4,60 ppm un multiplete correspondiente al H-5; entre 2,7 y 1,6 ppm un multiplete complejo que integra para 4 hidrógenos, correspondientes a los hidrógenos 3,3',4 y 4'; finalmente a 1,40 ppm aparece un doblete que integra para tres hidrógenos, correspondientes al C-6 metílico con $J_{5,6}$ 6 Hz.

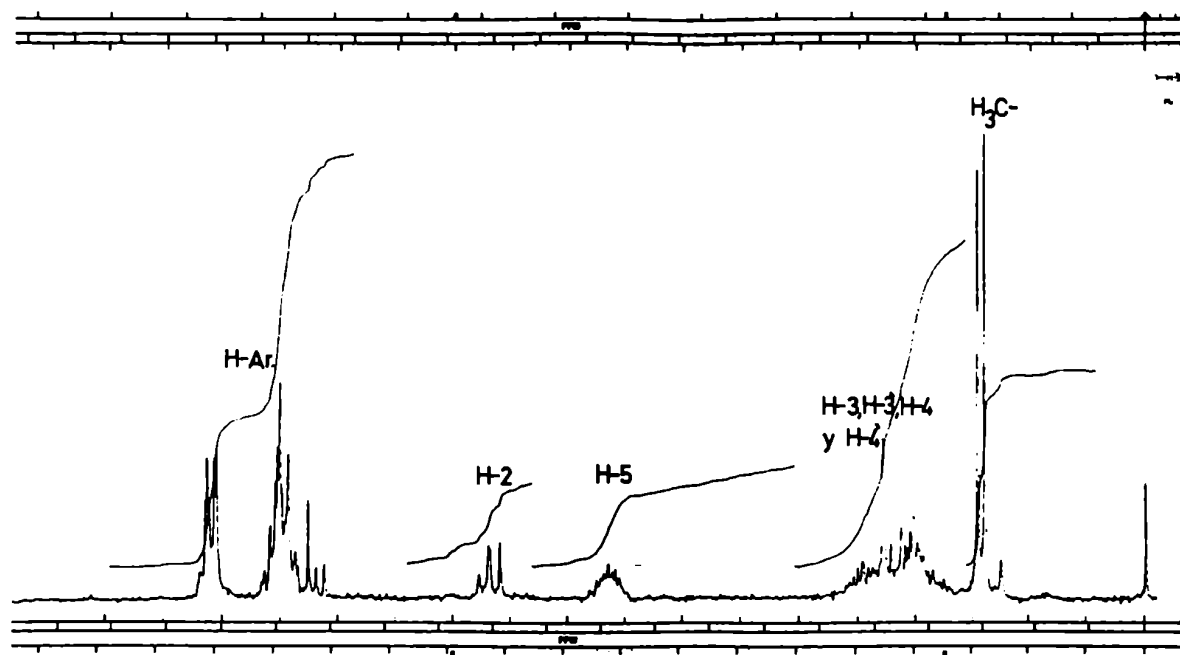


FIGURA 35: Espectro de R.M.N.- ^1H de 219 en Cl_3CD (100,1 MHz)

El hecho de que no se observen señales de hidrógenos vinílicos, confirma que la hidrogenación ha sido total.

Los valores grandes de ambas constantes de acoplamiento del H-2 ($J_{2,3}$ 8 Hz y $J_{2,3'}$ 10 Hz) indican que el H-2 está ubicado fuera del ángulo diedro determinado por los hidrógenos 3 y 3', lo cual sugiere una conformación bote distorsionado para dicho compuesto (Fig.36)

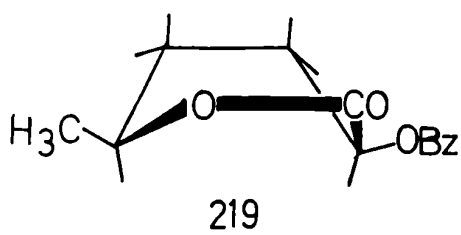


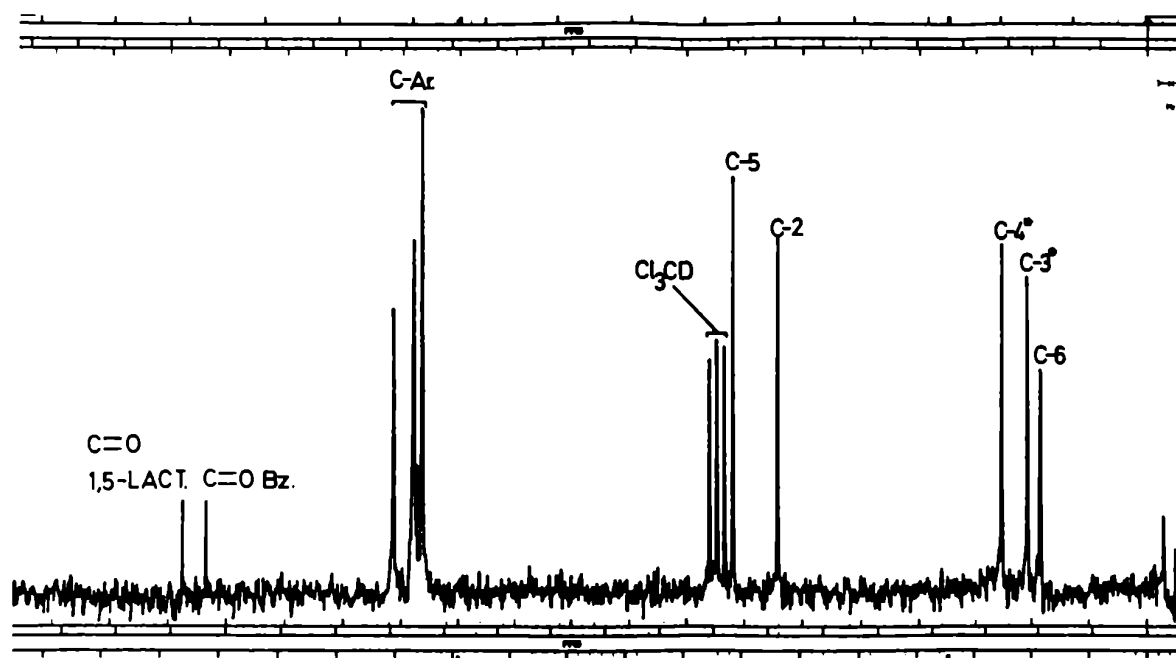
FIGURA 36: Conformación bote distorsionado de 219.

Las conformaciones semibote y semisilla son compatibles con el grupo carbonilo planar y han sido propuestas para 1,5-lactonas¹⁵⁹. La conformación bote distorsionado tiene en este caso una estabilidad mayor pues los grupos voluminosos (benzoiloxi y metilo) se encuentran en posiciones quasi-ecuatoriales, minimizando las interacciones. Una conformación similar fue determinada para la 2,4-di-O-benzoil-3,6-didesoxi-L-arabino-hexono-1,5-lactona (234)⁹

El espectro de R.M.N.-¹³C T.D. de la 2-O-benzoil-3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexono-1,5-lactona (219) (Fig.37), presenta en la zona de campos bajos dos señales correspondientes a los carbonos carbonílicos de 1,5-lactona (169,1 ppm) y de benzoilo (165,2 ppm). Entre 133,2 y 128,2 ppm aparecen las señales correspondientes a los carbonos del anillo aromático. Las señales de los carbonos 5 y 2 fueron asignadas por el método D.F.U. (Fig.38). Por irradiación a 4,60 ppm (H-5) (Fig.38 A), se observa un singulete a 74,2 ppm correspondiente al C-5; y por irradiación a 5,75 ppm (H-2) (Fig.38 B), se observa un singulete a 66,5 ppm correspondiente al C-2.

Por último a campos más altos aparecen 3 señales: a 27,9, 23,3 y 21,1 ppm (Fig.37), esta última aparece como cuarteto en los espectros de D.F.U. por lo tanto corresponde al C-6 metílico. Las otras dos señales correspondientes a los carbonos 3 y 4 no pudieron ser asignadas sin ambigüedad, ya que no existen estudios previos sobre este tipo de lactonas que permitan hacer algún calcu

lo por comparación. Sin embargo si observamos la conformación preferida de esta lactona (Fig.39), se puede observar que existen dos interacciones de tipo 1,3-sin (sección V.1.1.-, pág. 92) entre los hidrógenos de C-6 y C-4, mientras que el hidrógeno de C-3 no sufre este tipo de interacción lo que ocasionaría que el C-4 estuviera desplazado a campos más bajos (27,9 ppm) que el C-3 (23,3 ppm)



* Dichas asignaciones pueden intercambiarse

FIGURA 37: Espectro de R.M.N.-¹³C T.D. de 219 en Cl₃CD (25,2 MHz)

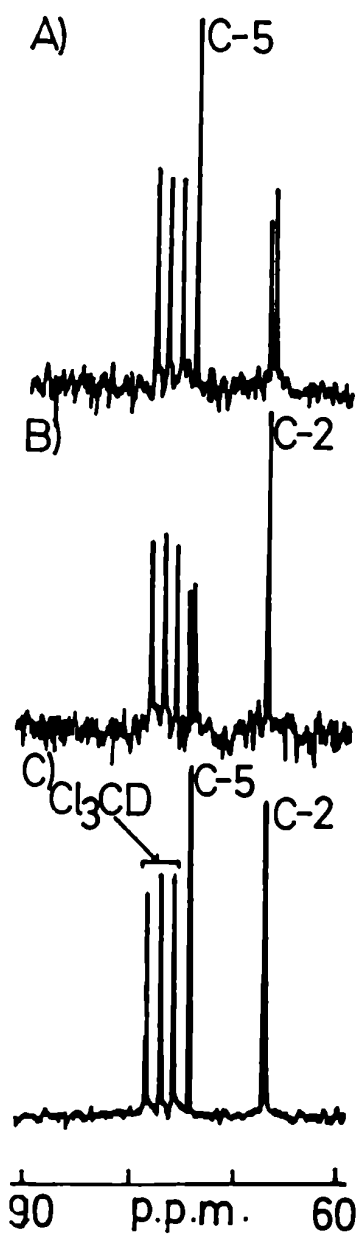


FIGURA 38: Asignación de las señales de C-2 y C-5 de 219 por irradiación selectiva (D.F.U.). A.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 4,60 ppm (H-5), en cloroformo-D (25,2 MHz). B.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 5,75 ppm (H-2), en cloroformo-D (25,2 MHz). C.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 T.D. en cloroformo-D (25,2 MHz).

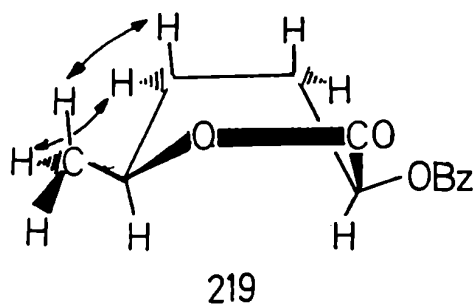


FIGURA 39: Conformación bote distorsionado del compuesto 219. Interacciones 1,3-sin.

En el E.M. de 219 (Tabla 15, Fig.40) se observa el ión molecular a m/z 234, concordante con el peso molecular de la estructura propuesta. Los iones correspondientes a la serie aromática (105 \rightarrow 77 \rightarrow 51) son los más intensos del espectro, como ya se ha informado para otras lactonas benzoiladas^{5,157}. Sin embargo, en este caso, al tratarse de una tridesoxihexonolactona, aparecen con abundancias relativas de alrededor de un 10%, fragmentos derivados del anillo lactónico que todavía poseen el grupo benzoilo (Fig. 40)

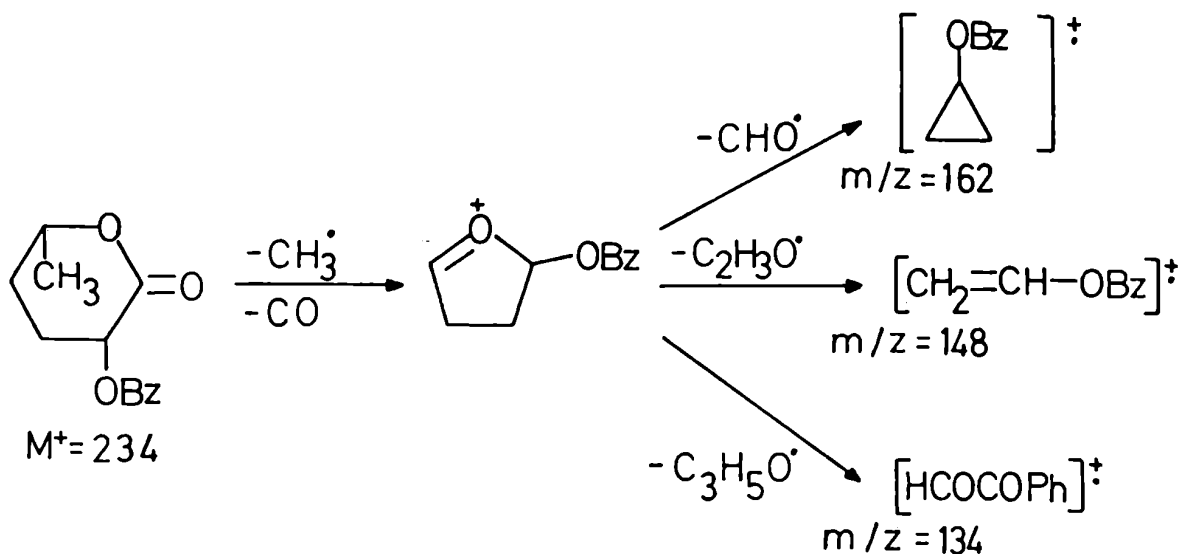


FIGURA 40

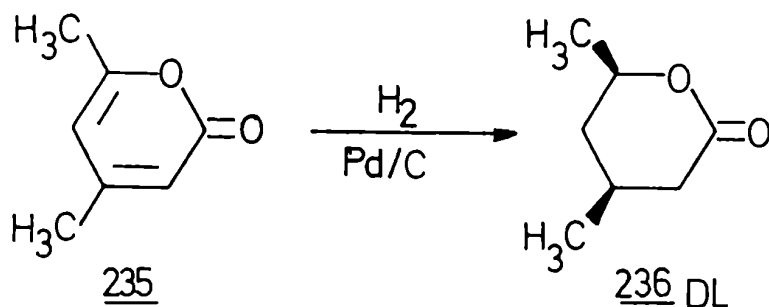
TABLA 15: E.M. de 219

Ión (m/z)	Intensidad relativa (%)	Asignación tentativa
234	3,5	M ⁺
190	1,2	M ⁺ -CO ₂
162	11,0	[CH ₂ CH ₂ CHOCOPh] ⁺
148	7,2	[CH ₂ CHOCOPh] ⁺
134	9,5	[HCOCOPh] ⁺
113	8,2	M ⁺ - PhCOO [·]
106	40,0	134-CO
105	100,0	PhCO ⁺
85	16,3	113-CO
77	99,7	Ph ⁺
68	5,9	190-PhCOOH
57	9,5	162-PhCO [·]
51	67,0	Ph ⁺ -C ₂ H ₂

La configuración absoluta de la 1,5-lactona⁻219 se determinó por reducción con disiamilborano a la aldosa correspondiente (220). Se demostró por métodos espectroscópicos que esta última poseía la configuración DL-treo, por lo tanto dicha configuración es también la de la lactona de partida (219) ya que los centros quirales (C-2 y C-5) no sufren modificación alguna en la reacción.

Esta configuración en la lactona indica que ambos sustituyentes (el grupo benzoiloxi de C-2 y el metilo de C-5) se hallan de un mismo lado del plano, con lo cual se concluye que la hidrogenación catalítica de la 3-benzoiloxi-6-metilpirán-2-ona (217) ha sido estereoespecífica, entrando los 4 átomos de hidrógeno de un mismo lado del plano de la molécula de pirona (217).

Una estereoespecificidad similar se observó al hidrogenar la 4,6-dimetil-pirán-2-ona (235) sobre Pd/C, obteniéndose como único producto la cis-4,6-dimetil-tetrahidro-pirán-2-ona (236) como un par de enantiómeros¹⁶⁰.



Con respecto al mecanismo de hidrogenación existen dos posibilidades: a.- Hidrogenación en dos etapas. Primero se hidrogenaría el doble enlace 5-6 ya que de este modo puede persistir la conjugación del doble enlace 3-4 con el grupo carbonilo, y se obtendría un par de enantiómeros (237 y 238) en C-5 (Fig.41). En la hidrogenación posterior del doble enlace 3-4 podrían formarse dos pares de enantiómeros (DL-treo y DL-eritro). El hecho de haber obtenido un sólo par de enantiómeros (DL-treo) podría explicarse teniendo en cuenta el impedimento estérico del grupo metilo de C-5 el cual ocasionaría que la hidrogenación ocurra del lado opuesto del plano en que se encuentra en cada uno de los enantiómeros (237 y 238) para dar 2-O-benzoil-3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexono-1,5-lactona (219) (Fig.41) como único par de enantiómeros. b.- La segunda posibilidad es la hidrogenación en un solo paso, o sea los cuatro átomos de hidrógeno entrarían simultáneamente de un mismo lado del plano de la molécula. Al ser la molécula plana la hidrogenación puede ocurrir con igual probabilidad de ambos lados del plano de la molécula, obteniéndose la 2-O-benzoil-3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexono-1,5-lactona (219) (Fig.42).

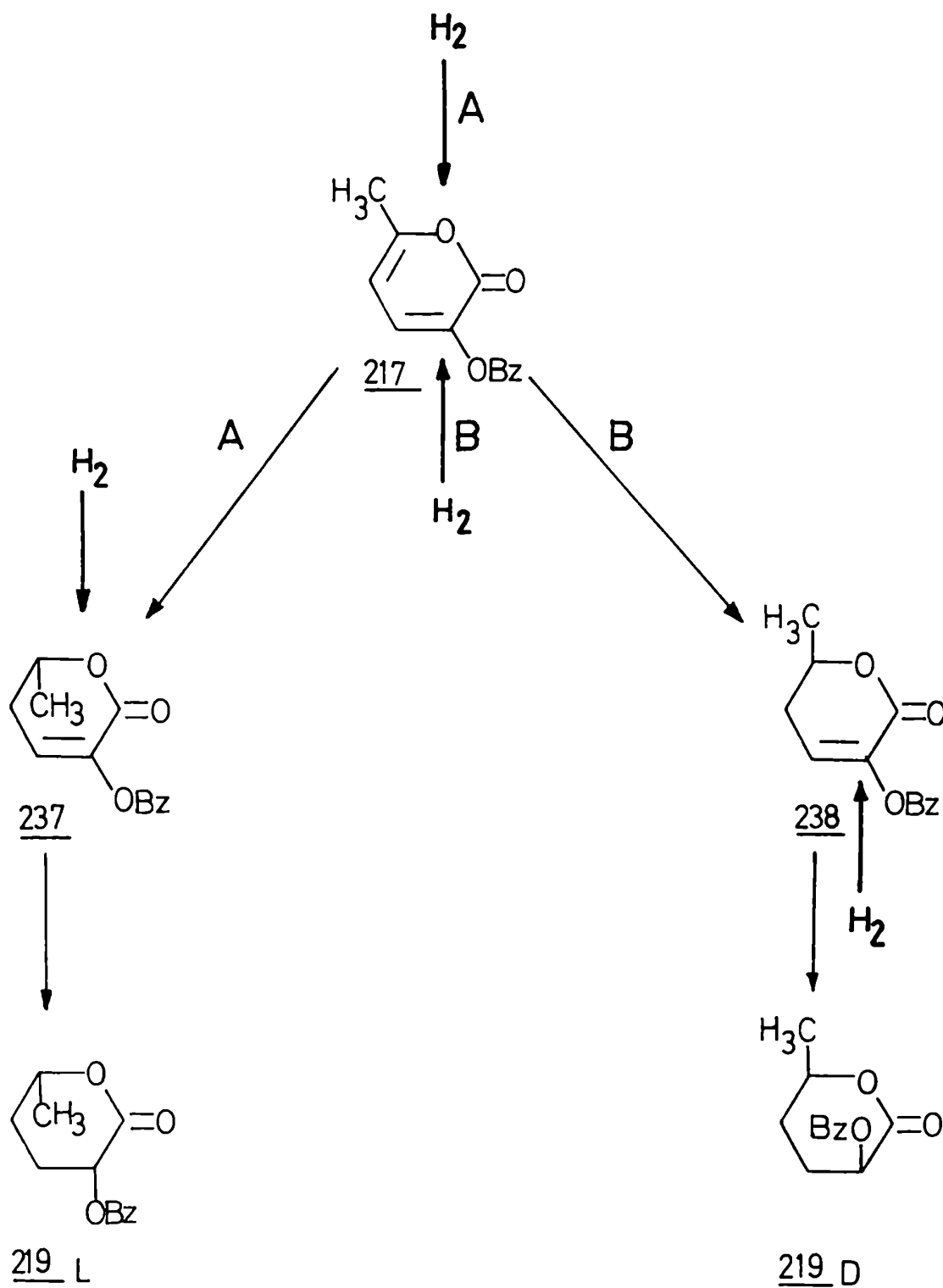


FIGURA 41: Mecanismo de hidrogenación en dos pasos de la pirona 217

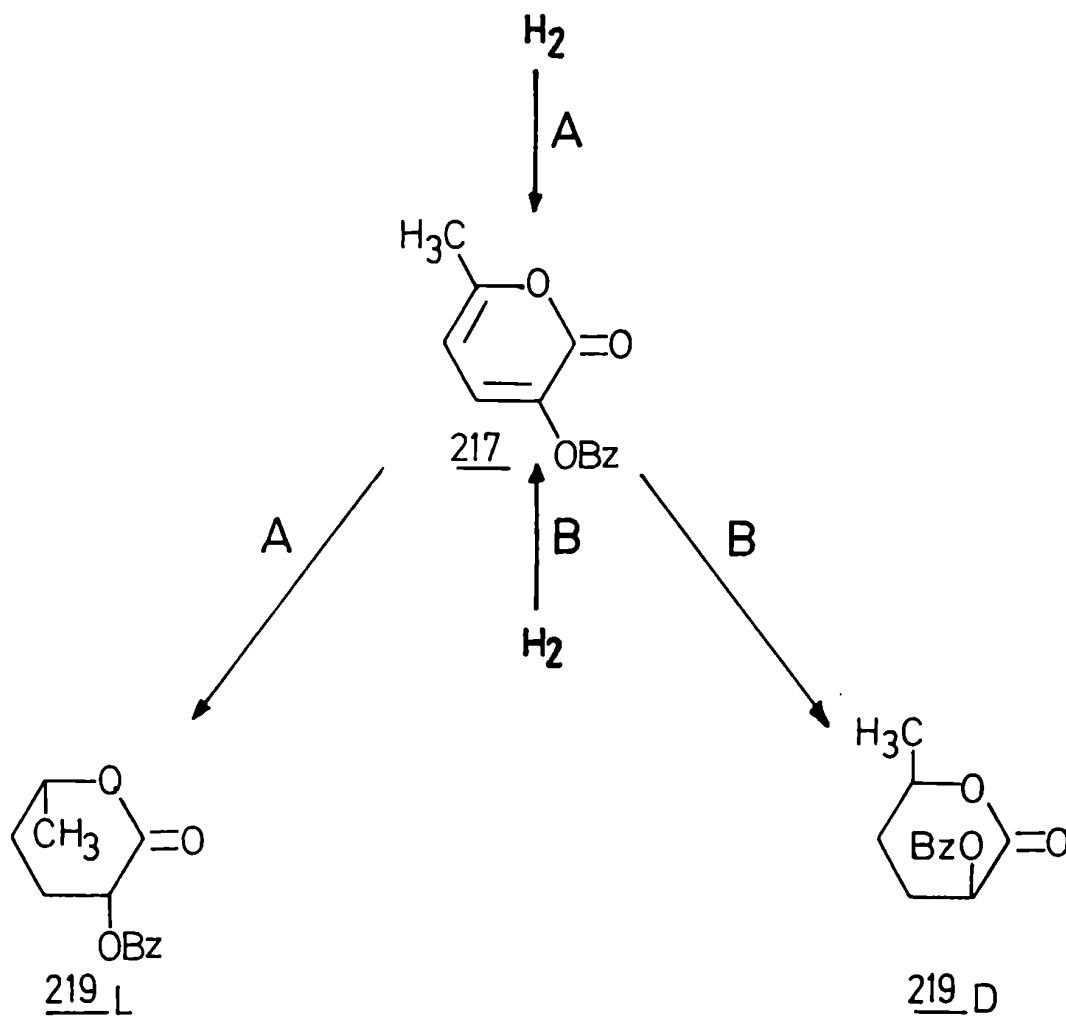
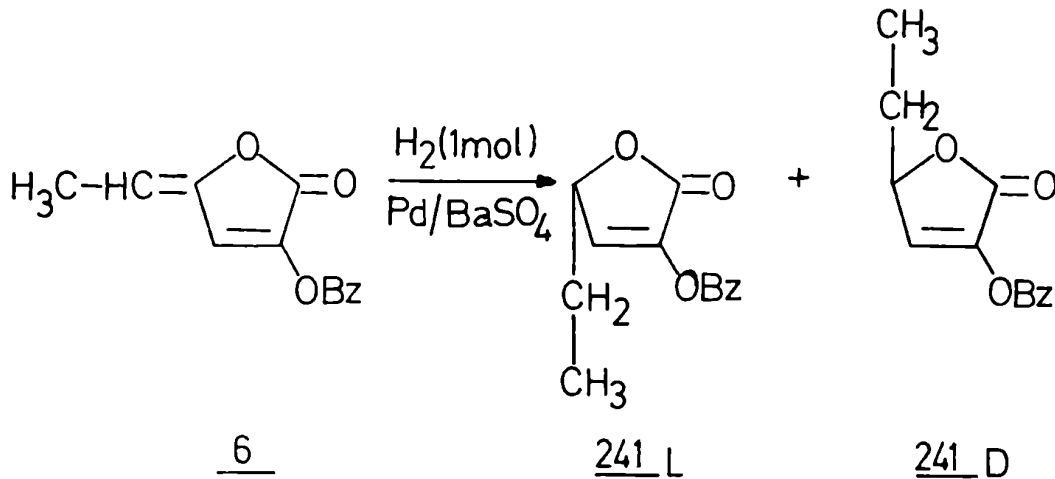
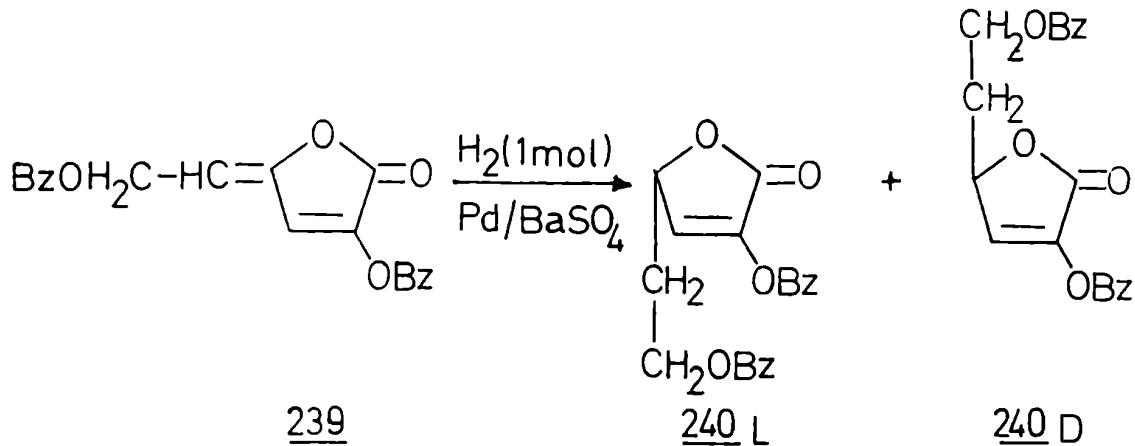


FIGURA 42: Mecanismo de hidrogenación en un paso de la pirona 217

Para comprobar cuál de los dos mecanismos era el correcto se intentó hidrogenar la pirona 217 con un catalizador menos activo (paladio sobre sulfato de bario), de este modo se hidrogenaría preferencialmente el doble enlace 5-6 y se obtendrían los enantiómeros 237 y 238 (Fig.41). Por este método se hidrogenaron la 3-benzoiloxi-5-(2-benzolioxietilidén)-(5H)-furán-2-ona (239)¹⁶¹ y la 3-benzoiloxi-5-etilidén-(5H)-furán-2-ona(6)⁵, obteniéndose

respectivamente la 2,6-di-0-benzoil-3,5-didesoxi-DL-glicero-hex-2-enono-1,4-lactona (240) y la 2-0-benzoil-3,5,6-tridesoxi-DL-glicero-hex-2-enono-1,4-lactona (241').

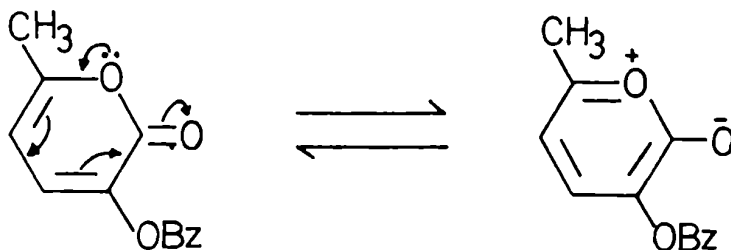


Sin embargo, el intento de hidrogenación de la 3-benzoiloxi-6-metilpirán-2-ona (217) con paladio-sulfato de bario fue infructuoso recuperándose cuantitativamente la pirona (217) de partida. O sea que la supuesta mayor reactividad del doble en-

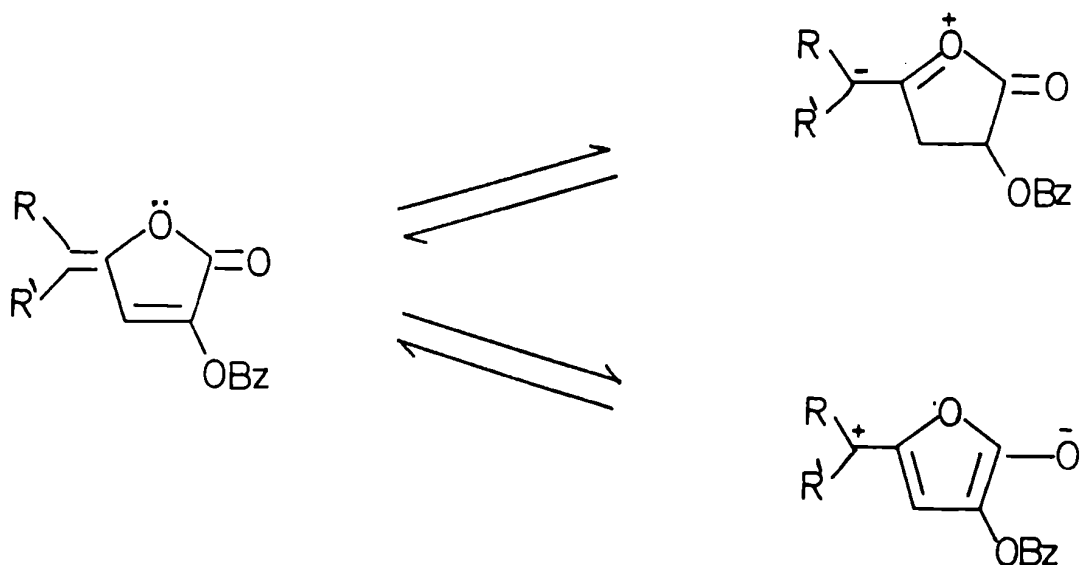
lace 5-6 no se pudo comprobar, lo cual estaría en favor del mecanismo en un solo paso (Fig.42).

En las furán-2-onas (6 y 239) vistas anteriormente el doble enlace 5-6 es exocíclico y por lo tanto su reactividad mucho mayor que la doble enlace endocíclico 3-4. En el caso de la pirán-2-ona (217) los dos dobles enlaces son endocíclicos y por lo tanto su reactividad frente a la hidrogenación sería similar. Entonces el mecanismo en un solo paso (Fig.42) sería el más probable en la hidrogenación de las pirán-2-onas.

La menor reactividad del enlace endocíclico con respecto al exocíclico, frente a la hidrogenación catalítica, se debe a que en el primero hay una estabilización mayor por resonancia conjunta con un par de electrones del oxígeno del anillo formando un sistema resonante de 8 electrones.

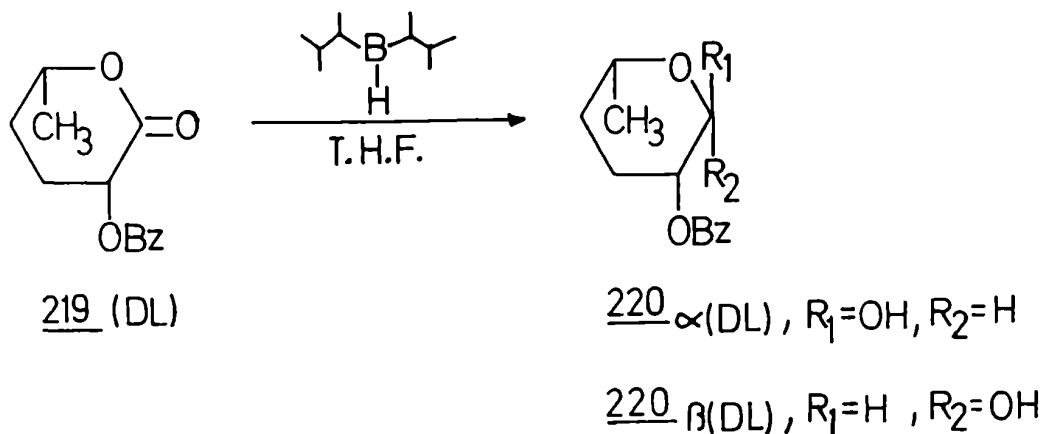


En cambio el doble enlace exocíclico puede entrar en resonancia o bien con el par de electrones del oxígeno del anillo formando un sistema resonante de 4 electrones, o bien con los dos dobles enlaces de 3-4 y del grupo carbonilo, formando un sistema resonante de 6 electrones; pero nunca alcanzará a formar un sistema resonante de 8 electrones



VI.1.4.- 2-0-benzoil-3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexopiranososa (220)

El segundo paso de la secuencia sintética (Fig.31) se llevó a cabo tratando la 2-0-benzoil-3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexo-1,5-lactona (219) con una solución 1,93 M de disiamilborano en T.H.F. durante 20 horas a temperatura ambiente. Por cromatografía en placa delgada se observó un producto principal de menor movilidad que la lactona de partida (219) lo que indicaba que la reducción había sido efectiva. Por cristalización de etanol se obtuvo un producto que se caracterizó, en base a los datos espectroscópicos como la 2-0-benzoil-3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexopiranososa (220) (p.f. 115-117°). El rendimiento total de la reacción fue del 94%.



El análisis elemental de C y H estaba de acuerdo con la estructura propuesta y el compuesto no presentaba actividad óptica.

El espectro I.R. (Fig.43) muestra, entre otras, las siguientes bandas de absorción: a 3500 cm^{-1} la banda correspondiente al hidroxilo y a 1720 cm^{-1} la banda correspondiente al carbonilo del grupo benzoilo

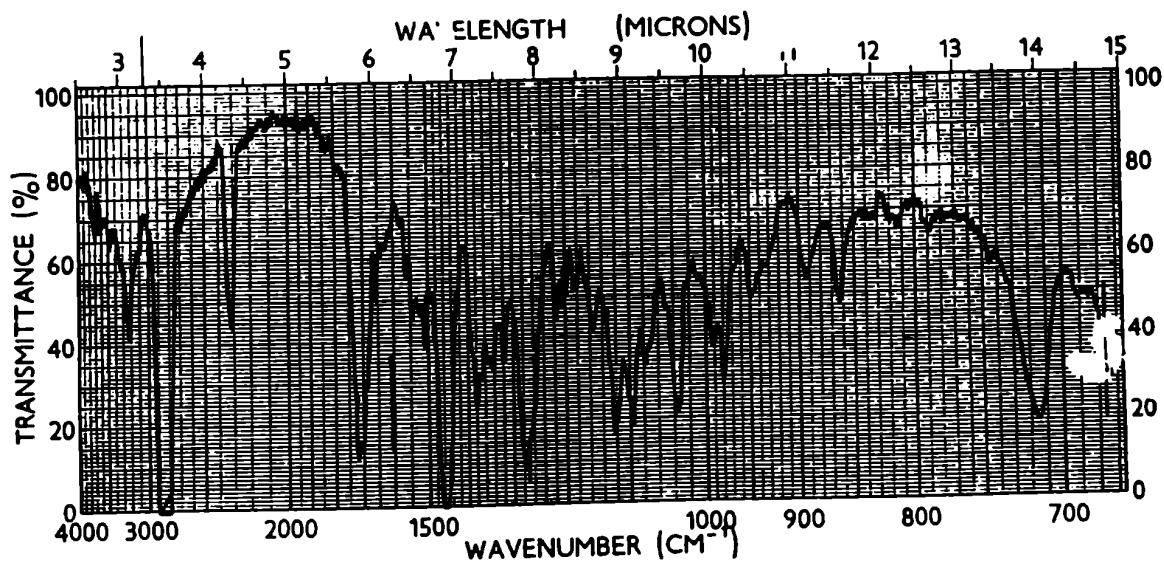


FIGURA 43: Espectro I.R. de 220

La aparición de la banda de hidroxilo y la desaparición de la banda de carbonilo de 1,5-lactona indica que la reducción ha sido total.

El espectro de R.M.N.- ^1H (Fig.44) presenta las siguientes señales: entre 8,2 y 7,2 ppm un multiplete que integra para 5 hidrógenos, correspondientes al anillo aromático del grupo benzoilo.

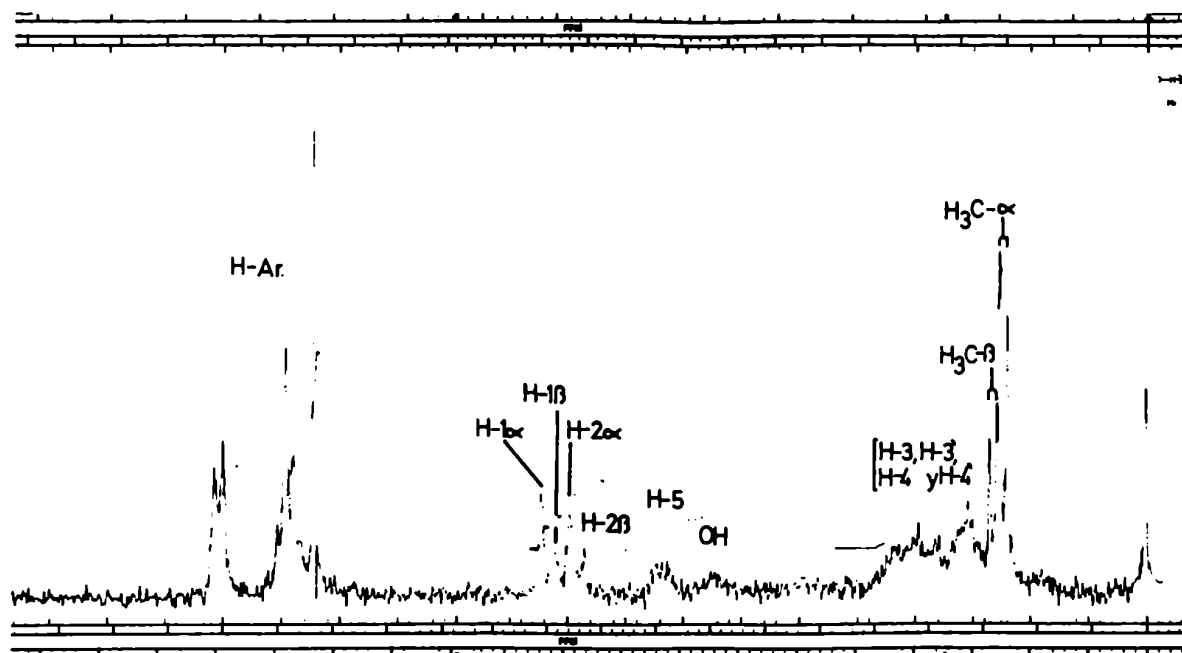


FIGURA 44: Espectro de R.M.N.- ^1H de 220 en Cl_3CD (100,1 MHz)

En la zona de los hidrógenos anoméricos se observan dos señales: una más intensa a 5,25 ppm ($J_{1,2}$ 1,0 Hz) y otra de menor intensidad a 5,1 ppm ($J_{1,2}$ 2,0 Hz). El pequeño valor de las constantes de acoplamiento de los H-1 de ambos anómeros indica que el H-2 se halla en posición ecuatorial. Como discutiremos poste-

riormente, se determinó por R.M.N.- ^{13}C que el C-6 metílico también está en posición ecuatorial, lo que confirma la configuración DL-treo asignada. También queda determinada la conformación $^1\text{C}_4$ (serie L) o $^4\text{C}_1$ (serie D) (Fig.45).

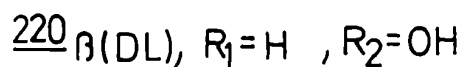
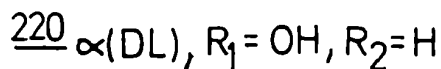
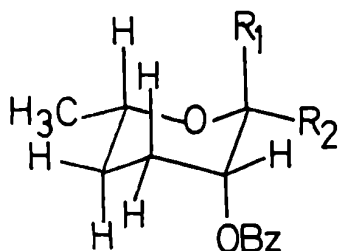


FIGURA 45: Conformación $^1\text{C}_4$ (L) del compuesto 220

Para asignar a que anómero pertenecía cada una de las señales en el R.M.N.- ^1H , se tuvo en cuenta que como regla general, en los anillos de piranosas los hidrógenos ecuatoriales resuenan a campos más bajos que los axiales constitucionalmente similares 162-164. Por lo tanto la señal de mayor intensidad a 5,25 ppm ($J_{1,2} 1,0 \text{ Hz}$) corresponde al H-1 α (ecuatorial) mientras que la de menor intensidad a 5,10 ppm ($J_{1,2} 2,0 \text{ Hz}$) se asignó al H-1 β (axial). De las áreas relativas de dichas señales se determinó una relación $\alpha:\beta$ de 2,2:1. La preponderancia del anómero α sobre el β se justifica en virtud del efecto anomérico^{165,166}, que ocasionaría el grupo hidroxilo en posición ecuatorial (anómero β).

A 5,0 ppm se observa un multiplete no resuelto que se asignó al H-2 α y a 4,85 ppm otro multiplete no resuelto correspondiente al H-2 β . El hecho de que no se observen constantes de

acoplamiento grandes en los multipletes complejos del H-2 de ambos anómeros confirma la orientación ecuatorial del mismo. Entre 4,30 y 4,03 ppm resuena un multiplete no resuelto correspondiente al H-5. A 3,75 ppm aparece una señal ancha que desaparece por deuteración, por lo cual se asignó al hidrógeno hidroxílico. Entre 2,4 y 1,4 ppm se observa un multiplete complejo que integra para 4 protones, correspondientes a los hidrógenos 3,3',4 y 4'. A 1,35 ppm aparece un doblete que se asignó en base a su intensidad a los hidrógenos del C-6 metílico del anómero β con $J_{5,6}$ 6 Hz. Finalmente a 1,25 ppm aparece el doblete asignado a los hidrógenos del C-6 metílico del anómero α con $J_{5,6}$ 6 Hz.

El espectro de R.M.N.- ^{13}C T.D. de la 2-O-benzoil-3,4,6-tridesoxi-DL-hexopiranososa (220) (Fig.46) presenta a 165,7 ppm la señal correspondiente al carbono carbonílico del grupo benzoilo. Entre 133,1 y 128,2 ppm se encuentran las señales correspondientes a los carbonos aromáticos

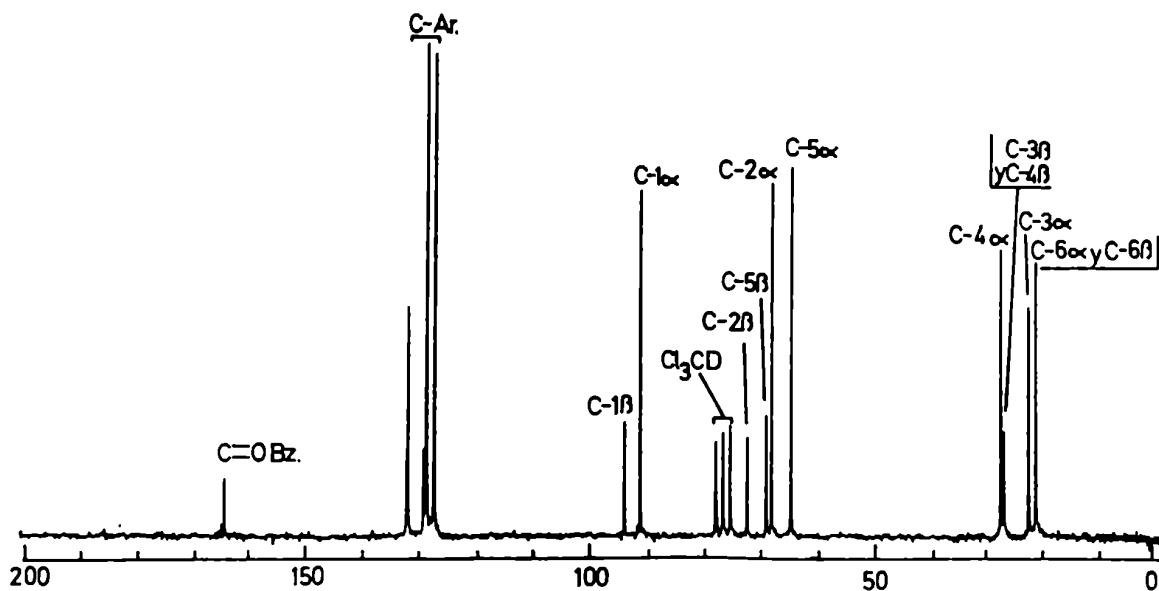


FIGURA 46: Espectro de R.M.N.- ^{13}C T.D. de 220 en Cl_3CD (25,2 MHz)

En la zona de los carbonos anoméricos aparecen dos señales a 94,5 y 91,8 ppm. Dado que por R.M.N.- ^1H se determinó que la relación de anómeros $\alpha:\beta$ era 2,2:1, no cabe duda que la señal de mayor intensidad (91,8 ppm) corresponde al anómero α y la otra al anómero β (94,5 ppm). Estas asignaciones se confirman por el hecho de que en la conformación $^1\text{C}_4$ (L) (Fig.47) el H-1 del anómero β es axial y posee dos interacciones 1,3-sin-diaxiales (sección V.1.1.-, pág.92) con los H-3 y H-5, mientras que en el anómero α dichas interacciones se pierden al estar el hidrógeno en posición ecuatorial y por lo tanto hay un corrimiento del C-1 a campos más altos

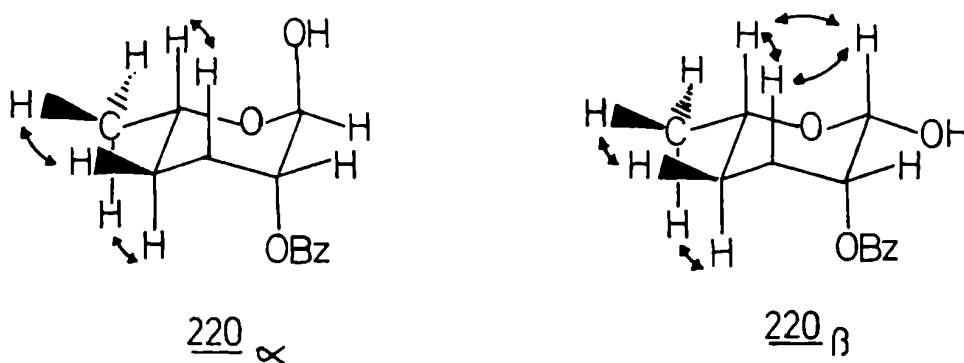


FIGURA 47: Interacciones 1,3-sin-diaxiales en los anómeros α y β de 220

Para asignar las señales de los carbonos 2 y 5 del anómero α fue necesario comparar con el espectro de R.M.N.- ^{13}C de la 1,2-di-0-benzoil-3,4,6-tridesoxi- α -DL-treo-hexopiranososa (242) que luego analizaremos detalladamente. En dicho espectro se asignaron por irradiación selectiva los carbonos 2 y 5 cuyos valores respectivos son: 66,7 y 67,3 ppm. Debido al efecto β de acilación anomérica (sección V.1.2.2.-, pág.96) el C-2 del compuesto con el hidroxilo anomérico libre debería aparecer entre 1,7 y 3 ppm a campos más bajos que el C-2 del que posee el hidroxilo anoméri-

co esterificado, por lo tanto la señal a 68,4 ppm fue asignada al C-2 del anómero α . Por otro lado debido al efecto χ de acilación anomérica (sección V.1.2.2.- pág.96) el C-5 del compuesto con el hidroxilo anomérico libre debería aparecer alrededor de 2,5 ppm a campos más altos que el C-5 del que posee el hidroxilo anomérico esterificado cuyo valor vimos era de 67,3 ppm, por lo tanto la señal a 64,9 ppm fue asignada al C-5 del anómero α . Por otra parte, en el anómero β el C-2 debe aparecer a campos más bajos que el C-2 del anómero α por la posición ecuatorial en el primo del hidroxilo anomérico, por lo tanto la señal a 72,7 ppm fue asignada al C-2 del anómero β . El C-5 del anómero β debe aparecer también a campos más bajos que el C-5 del anómero α debido a que en este último se pierde la interacción 1,3-sin-diaxial entre H-1 y H-5 existente en el anómero β (Fig.47), por lo tanto la señal a 69,4 ppm fue asignada al C-5 del anómero β . A campos más altos resuenan los carbonos 3, 4 y 6 de ambos anómeros. Las señales de los carbonos 4 y 6 no deben ser afectadas por la epimerización en C-1 por estar alejadas de dicho centro anomérico, en cambio el C-3 del anómero β debe aparecer a campos más bajos que el C-3 del anómero α . Por lo tanto la señal a 21,6 ppm fue asignada al C-6 de ambos anómeros; las señales de menor intensidad a 27,3 y 27,2 ppm fueron asignadas indistintamente a los C-3 y C-4 del anómero β y por consiguiente la señal a 22,9 ppm fue asignada al C-3 del anómero α . La restante señal a 27,7 ppm fue asignada al C-4 del anómero α . El hecho de que el C-4 del anómero α aparezca a campos más bajos que el C-3 del mismo anómero, se puede deber a que el C-4 tiene dos interacciones 1,3-sin entre los hidrógenos 4 y 4' con los hidrógenos del metilo, mientras que el C-3 sólo posee una interacción 1,3-sin-diaxial entre el H-3 y el H-5 (Fig. 47). En cambio en el anómero β el hecho de que el C-4 y el C-3 resuenen casi a la misma frecuencia (27,3 y 27,2 ppm) se debe a que el C-4 sigue manteniendo las mismas interacciones que en el anómero α mientras que el C-3 posee ahora también dos interacciones 1,3-sin-diaxiales con H-1 y H-5 (Fig.47).

Veremos la utilidad del espectro de R.M.N-¹³C de 220 pa

ra determinar su configuración absoluta. Para ello se tiene en cuenta lo siguiente: la señal del C-6 no sufre variación al pasar de un anómero al otro, en cambio el C-5 sufre una variación de 4,5 ppm a campos más altos al pasar del anómero β (hidroxilo ecuatorial) al anómero α (hidroxilo axial). Esto se debe simplemente a que el C-6 no tiene ninguna interacción con el C-1, por lo tanto se halla en orientación ecuatorial (Fig.47). A su vez el H-5 axial posee una interacción 1,3-sin-diaxial con el H-1 en el anómero β lo que hace que el C-5 β resuene 4,5 ppm a campos más bajos que el C-5 α en el cual se pierde dicha interacción (Fig. 47).

Por otra parte por R.M.N.- ^1H ya se determinó que el grupo benzoiloxi de C-2 se halla axial por lo cual queda confirmada la configuración DL-treo y la conformación $^1\text{C}_4$ (L) para el compuesto 220 (Fig.47) y por lo tanto para la 1,5 lactona (219) de partida.

Para terminar daremos una tabla donde se resumen las asignaciones hechas para cada anómero y las diferencias entre los carbonos correspondientes de cada uno.

TABLA 16: Comparación de los espectros de R.M.N.- ^{13}C de los anómeros α y β del compuesto 220

anómero	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
α	91,8	68,4	22,9	27,7	64,9	21,6
β	94,5	72,7	27,2	27,2	69,4	21,6
			o 27,3	o 27,3		
$\delta(\alpha) - \delta(\beta)$	-2,7	-4,3	-4,3	0,4	-4,5	0,0
			o -4,4	o 0,5		

En el E.M. de 220 (Tabla 17) se observa el ión molecular a m/z 236. A partir del ión molecular se observan pérdidas de hidroxilo (m/z 219, 5%), benzoilo (m/z 131, 40%) y ácido benzoico (m/z 114, 85%). Se observa también la serie de iones radicales homólogos benzoilados a m/z 162, 148 y 134, presentes

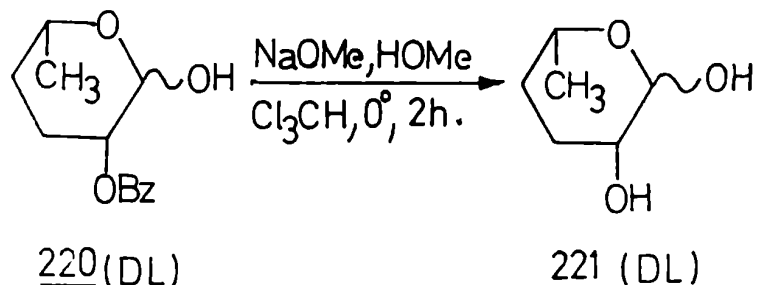
en el E.M. de la tridesoxilactona 219 (sección VI.1.3.-, pág.115). Tal como en el caso anterior los iones correspondientes a la serie aromática (105 \rightarrow 77 \rightarrow 51) son los más intensos del espectro.

TABLA 17: E.M. de 220

Ión (m/z)	Intensidad relativa (%)	Asignación tentativa
236	1,0	M ⁺
219	5,0	M ⁺ -OH [·]
190	6,5	219-HCO [·]
162	20,0	[CH ₂ CH ₂ CHOCOPh] ⁺
148	20,0	[CH ₂ CHOCOPh] ⁺
134	18,0	[HCOCOPh] ⁺
131	40,0	M ⁺ -PhCO [·]
114	85,0	M ⁺ -PhCOOH
106	80,0	134-CO
105	100,0	PhCO ⁺
85	75,0	190-PhCO [·]
77	100,0	Ph ⁺
68	25,0	190-PhCOOH
51	35,0	Ph ⁺ -C ₂ H ₂

VI.1.5.- 3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexopiranososa (221)

El tercer y último paso de la secuencia sintética (Fig. 31), se llevó a cabo tratando la 2-O-benzoil-3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexopiranososa (220) con una solución 0,5 N de metóxido de sodio en metanol y cloroformo a 0°. El curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa delgada hasta la desaparición total del producto de partida (2 horas). Se obtuvo un sólido amorfo, cromatográficamente puro, que se caracterizó como la 3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexopiranososa (221). El rendimiento de la reacción fue del 60%.



El compuesto no presentaba actividad óptica.

El espectro de R.M.N.-¹H (Fig. 48) mostró las siguientes señales: a 5,1 ppm un doblete atribuido al H-1 α con $J_{1,2}$ 1 Hz; a 4,7 ppm un doblete atribuido al H-1 β con $J_{1,2}$ 1 Hz. De las áreas relativas de dichas señales se determinó una relación $\alpha:\beta$ de 1:1. Esta disminución en la relación $\alpha:\beta$ respecto del compuesto precursor (220) que posee un grupo benzoiloxi en C-2 se debe a que al ser el hidroxilo un grupo menos electronegativo que el grupo benzoiloxi, el efecto anomérico es menor^{165,166} y por lo tanto aumenta la estabilidad y por ende la proporción relativa del anómero con el hidroxilo ecuatorial (anómero β).

Entre 3,9 y 3,5 ppm aparece un multiplete que integra para 2 protones correspondientes al H-2 y al H-5. El corrimiento del H-2 a campos más altos respecto del mismo hidrógeno en el compuesto precursor (220) (5,0 ppm para H-2 α y 4,85 ppm para H-2 β) se debe a la desbenzoilación del mismo.

A 2,8 ppm aparece una señal ancha que desaparece por deutерación y se asignó a los hidrógenos hidroxílicos; entre 2,3 y 1,4 ppm aparece otro multiplete que integra para 4 protones correspondientes a los hidrógenos 3,3',4 y 4'; a 1,28 ppm resuena un doblete correspondiente a los tres hidrógenos del C-6 β con $J_{5,6}$ 6 Hz y a 1,15 ppm otro doblete correspondiente a los tres hidrógenos del C-6 α con $J_{5,6}$ 6 Hz.

La desaparición de las señales de la zona aromática y el corrimiento del H-2 a campos más altos, ya mencionado, indica

que la desbenzoilación ha sido total.

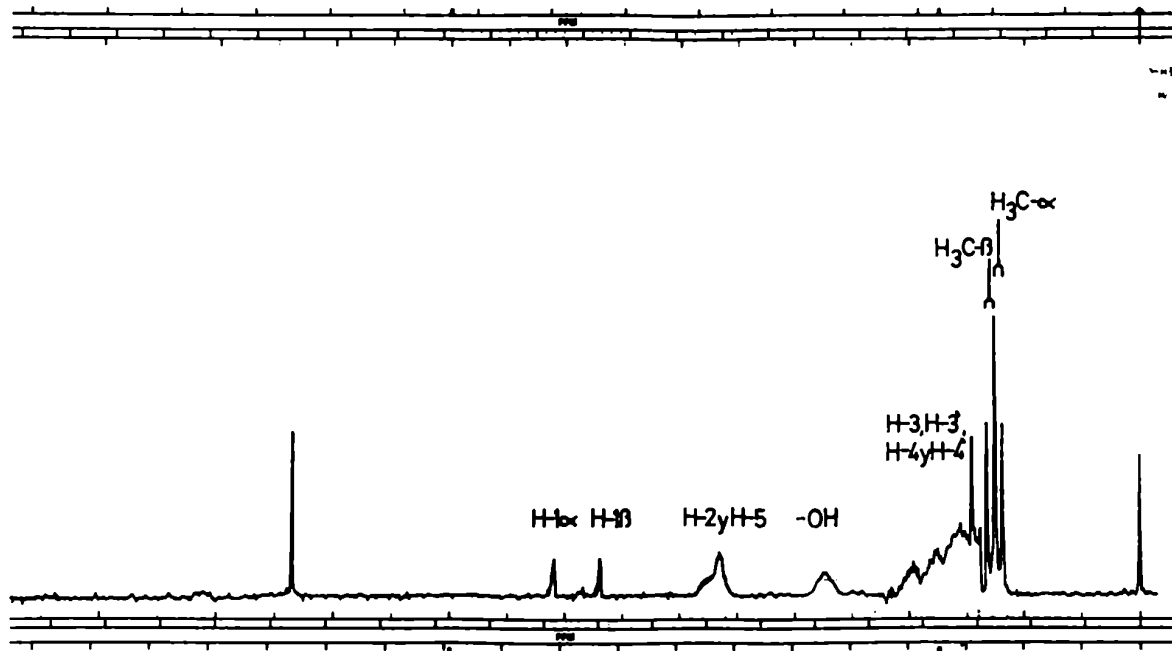
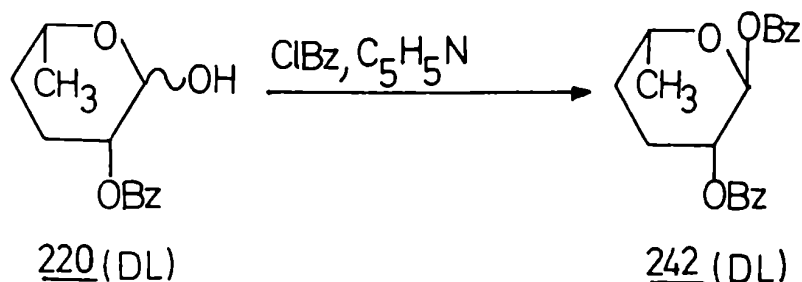


FIGURA 48: Espectro de R.M.N.-¹H de 221 en Cl₃CD (100,1 MHz)

VI.1.6.- 1,2-di-O-benzoil-3,4,6-tridesoxi- α -DL-treo-hexopiranos
(242)

Con el objeto de obtener un derivado cristalino de la 3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexopiranos (221) se benzoiló la 2-O-benzoil-3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexopiranos (220) con cloruro de benzoilo-piridina. Por cromatografía en placa delgada se observó un producto principal de mayor movilidad que el azúcar de partida (220), lo cual indicaba que la benzoilación había sido to-

tal. Se cristalizó de etanol obteniéndose un producto que se caracterizó como la 1,2-di-O-benzoil-3,4,6-tridesoxi- α -DL-treo-hexopiranososa (242) (p.f. 111-113°) en base a datos espectroscópicos. El rendimiento total de la reacción fue del 93%.



El análisis elemental de C y H estaba de acuerdo con la estructura propuesta y el compuesto no presentaba actividad óptica.

El espectro I.R. (Fig.49) muestra la desaparición de la banda de hidroxilo, lo cual indica que la benzoilación fue total y a 1720 cm^{-1} aparece la banda correspondiente al carbonilo del grupo benzoilo.

El espectro de R.M.N.- ^1H (Fig.50) presenta las siguientes señales: entre 8,2 y 7,3 ppm un multiplete que integra para diez hidrógenos, correspondientes a los anillos aromáticos de los dos grupos benzoilo. En la zona anomérica aparece una única señal a 6,38 ppm con $J_{1,2} < 1\text{ Hz}$, lo cual indicaba que se había obtenido sólo uno de los anómeros. Para poder asignar a que anómero pertenecía era necesario comparar con la señal del H-1 del otro anómero, por lo tanto se realizó el R.M.N.- ^1H de las aguas madres de cristalización (Fig.51), donde se observa la aparición en la zona anomérica de una segunda señal de menor intensidad a 6,1 ppm

asignada al H-1 del anómero β que tiene que aparecer a campos más altos que para el α . Por lo tanto la señal única a 6,38 ppm en el R.M.N.- ^1H de 242 corresponde al anómero α (Fig.50).

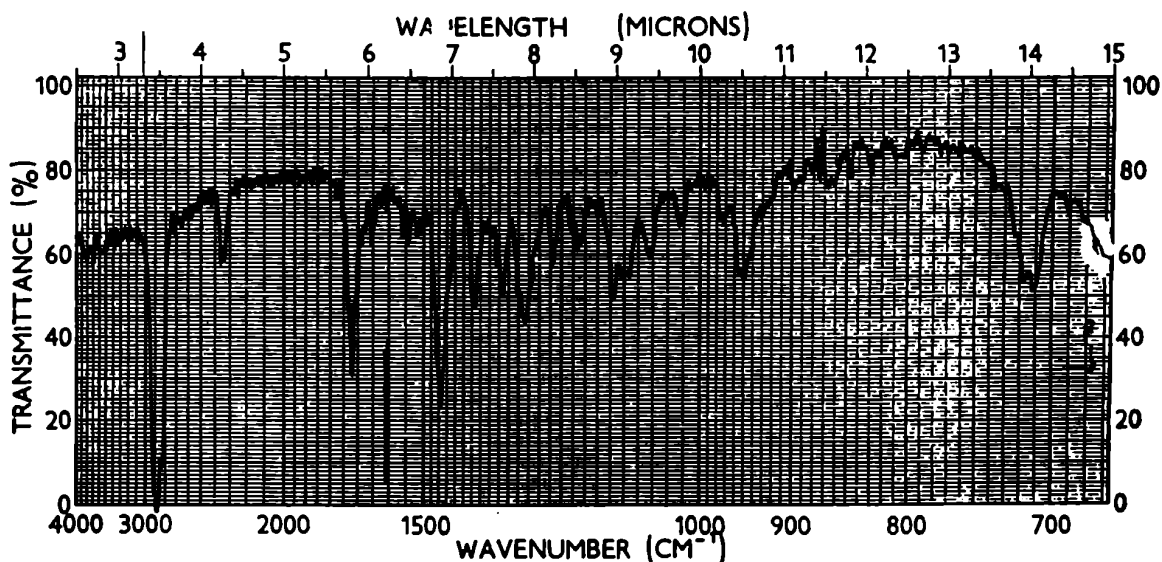


FIGURA 49: Espectro I.R. de 242

El hecho de que se obtenga casi exclusivamente el anómero α en comparación con la aldosa de partida (220), que posee un hidroxilo libre en C-1 y donde la relación $\alpha:\beta$ era de 2,2:1, se debe a que al ser el grupo benzoiloxi más electronegativo que el hidroxilo el efecto anomérico es mayor^{165,166} y por lo tanto disminuye la estabilidad del anómero con el grupo benzoiloxi ecuatorial (anómero β).

A 5,14 ppm se observa un multiplete no resuelto que se asignó al H-2. El hecho de que no se observen constantes de acoplamiento grandes es índice de que dicho hidrógeno se halla en posición ecuatorial como el compuesto precursor (220). También queda determinada la conformación $^1\text{C}_4$ (L) (Fig.52). A 4,10 ppm aparece centrado un multiplete que se asignó al H-5. Entre 2,4 y 1,5 ppm aparece un multiplete que integra para 4 protones correspon-

dientes a los hidrógenos 3,3', 4 y 4'. Finalmente a 1,25 ppm aparece un doblete que se asignó a los tres hidrógenos del carbono metílico C-6 con $J_{5,6}$ 6 Hz.

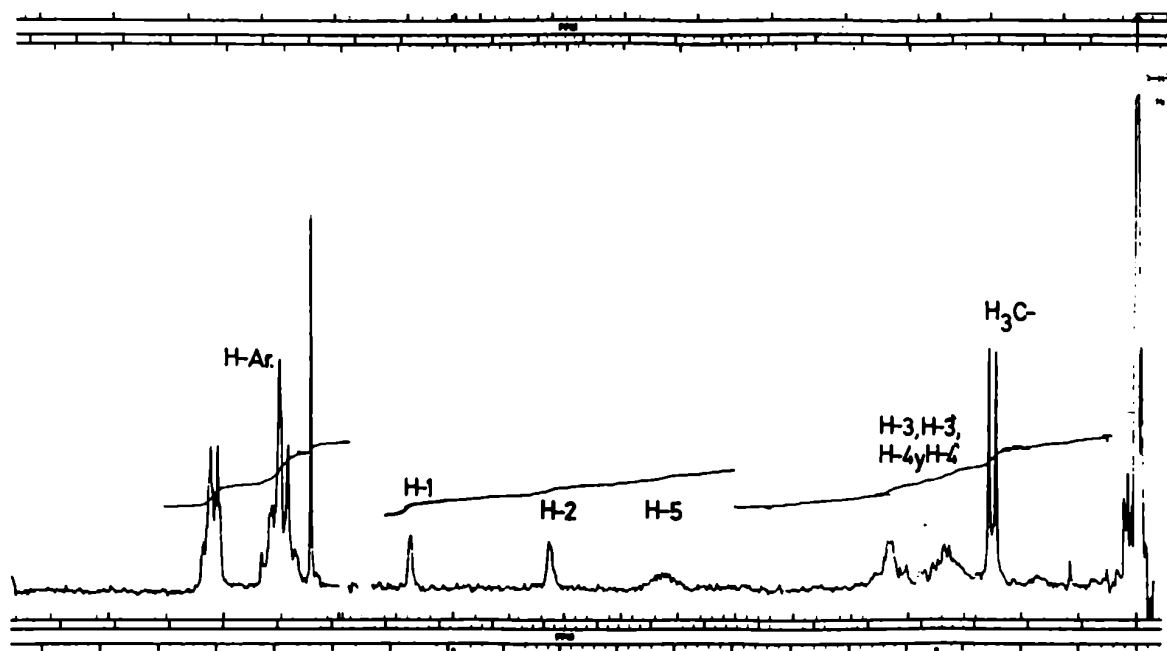


FIGURA 50: Espectro de R.M.N.- ^1H de 242 en Cl_3CD (100,1 MHz)

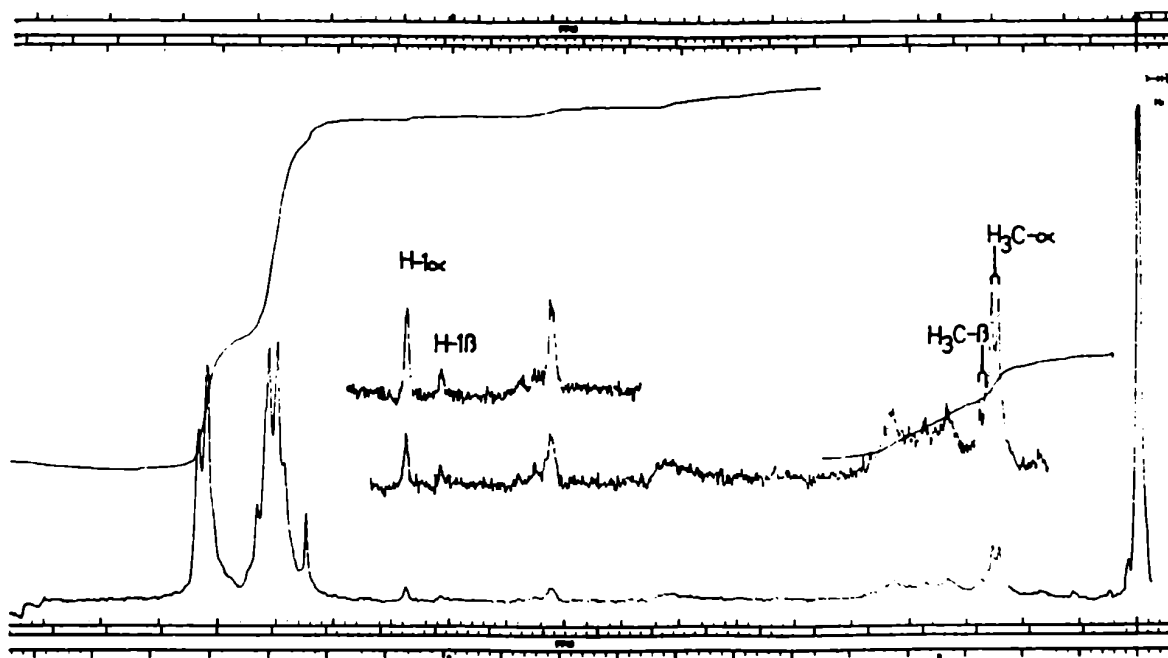


FIGURA 51: Espectro de R.M.N.- ^1H de las aguas madres de 242 en Cl_3CD (100,1 MHz)

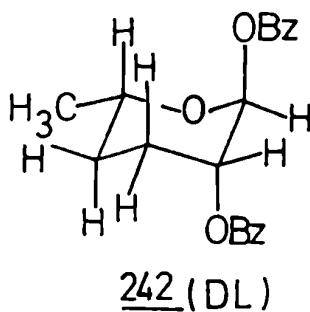


FIGURA 52: Conformación $^1\text{C}_4$ (L) del compuesto 242

El espectro de R.M.N.- ^{13}C (Fig. 53) presenta a 165,2 y 164,1 ppm las señales correspondientes a los carbonos carbonílicos de los grupos benzoilo. Entre 134,3 y 128,2 ppm se encuentran las señales correspondientes a los carbonos aromáticos.

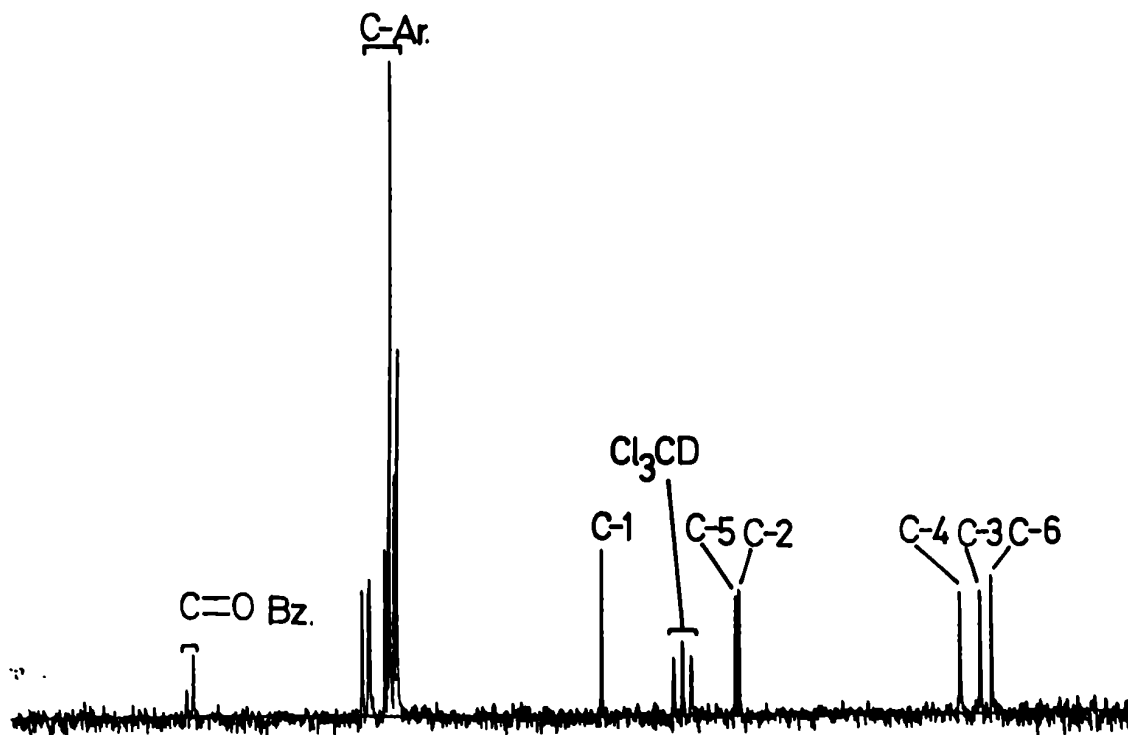


FIGURA 53: Espectro de R.M.N.- ^{13}C T.D. de 242 en Cl_3CD (20,0 MHz)

En la zona de los carbonos anoméricos aparece una única señal a 91,6 ppm correspondiente al C-1 que, como ya demostramos por R.M.N.- ^1H , tiene configuración α . Este valor se halla 0,2 ppm a campos más altos que el C-1 del anómero α con el hidroxilo anomérico libre (220 α) (Tabla 18). Este pequeño desplazamiento a campos más altos se debe al efecto denominado α de acilación anomérica (sección V.1.2.2.-, pág.96) y la magnitud del mismo es tá de acuerdo con la configuración asignada.

Los carbonos 2 y 5 fueron asignados por irradiación selectiva (D.F.U.). Por irradiación a 4,10 ppm (H-5) (Fig.54 B) se observó un singulete a 67,3 ppm correspondiente a C-5 y por irradiación a 5,14 ppm (H-2) (Fig.54 A) se observó un singulete a 66,7 ppm correspondiente al C-2. Este carbono se halla 1,7 ppm a campos más altos que el C-2 del anómero α con el hidroxilo anomérico libre (220α) (Tabla 18). Este desplazamiento a campos más altos se debe al efecto denominado β de acilación anomérica (sección V.1.2.2.-, pág.96). El C-5 aparece 2,4 ppm a campos más bajos que el C-5 de 220α (Tabla 18). Este desplazamiento a campos más bajos se debe al efecto γ de acilación anomérica (sección V.1.2.2.-, pág.96). Este efecto sólo es observable cuando el H-5 y el hidroxilo de C-1 están en una relación 1,3-sin-diaxial, lo cual es un dato más en favor de la configuración asignada.

Las señales de los carbonos 4 y 6 no deberían modificarse respecto a los carbonos 4 y 6 del compuesto 220α , por la lejanía de los mismos al centro anomérico, por lo tanto las señales a 27,1 y 21,3 ppm fueron asignadas a los carbonos 4 y 6 respectivamente (Tabla 18). La señal restante a 23,4 ppm fue asignada al C-3 que se desplaza en 0,5 ppm a campos más bajos debido probablemente a un efecto γ de acilación anomérica similar al observado en el C-5.

TABLA 18: Comparación de los espectros de R.M.N.- ^{13}C de los compuestos 242 y 220α .

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
242	91,6	66,7	23,4	27,1	67,3	21,3
220α	91,8	68,4	22,9	27,7	64,9	21,6
$\delta(242) - \delta(220\alpha)$	-0,2	-1,7	0,5	-0,6	2,4	-0,3

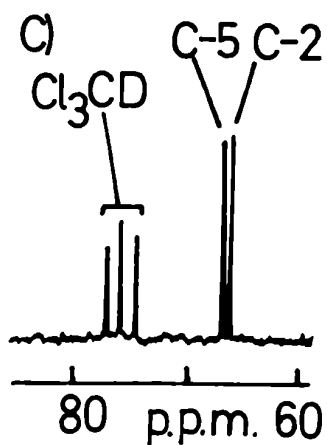
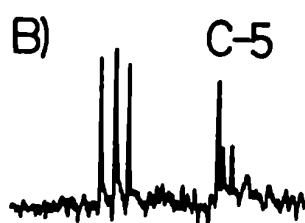
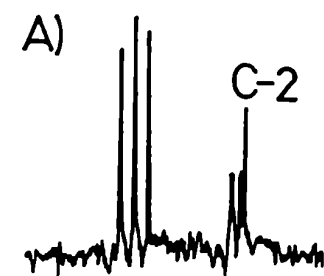


FIGURA 54: Asignación de las señales de C-2 y C-5 de 242 por irradiación selectiva (D.F.U.). A.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 5,14 ppm (H-2) en cloroformo-D (25,2 MHz). B.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 4,10 ppm (H-5) en cloroformo-D (25,2 MHz). C.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 T.D. en cloroformo-D (25,2 MHz)

Las tridesoxihexosas no están muy distribuidas en la naturaleza, en particular, se han determinado 2,3,6-tridesoxihexosas como componentes de antibióticos (sección I.1.-,pág.1) y esto ha impulsado la búsqueda de rutas sintéticas que permitieran obtenerlas con buen rendimiento.

La 3,4,6-tridesoxi-D-treo-hexopiranososa (16) había sido sintetizada previamente a partir del metil 4,6-didesoxi- α -D-xilo-hexopiranosido (10) en cuatro pasos con un 36% de rendimiento, como se vió en el capítulo I⁶. Se dan como constantes físicas: p.f. 92-95°, $[\alpha]_D^{20}$ 42,7 (c 1,4; cloroformo) pero no se dan datos espectroscópicos. En nuestro caso se obtuvo la mezcla racémica con un 55% de rendimiento a partir de la 3-benzoiloxi-6-metilpirán-2-ona (217) en tres pasos¹⁷².

Esta síntesis es una aplicación más de la reacción de β -eliminación en aldonolactonas para la obtención de desoxiazúcares.

VI.2.- OBTENCION DE DERIVADOS PARCIALMENTE PROTEGIDOS DE MONOSACARIDOS

VI.2.1.- HIDROGENOLISIS DE BENCILIDEN DERIVADOS DE LA MANOSA

VI.2.1.1.- Introducción

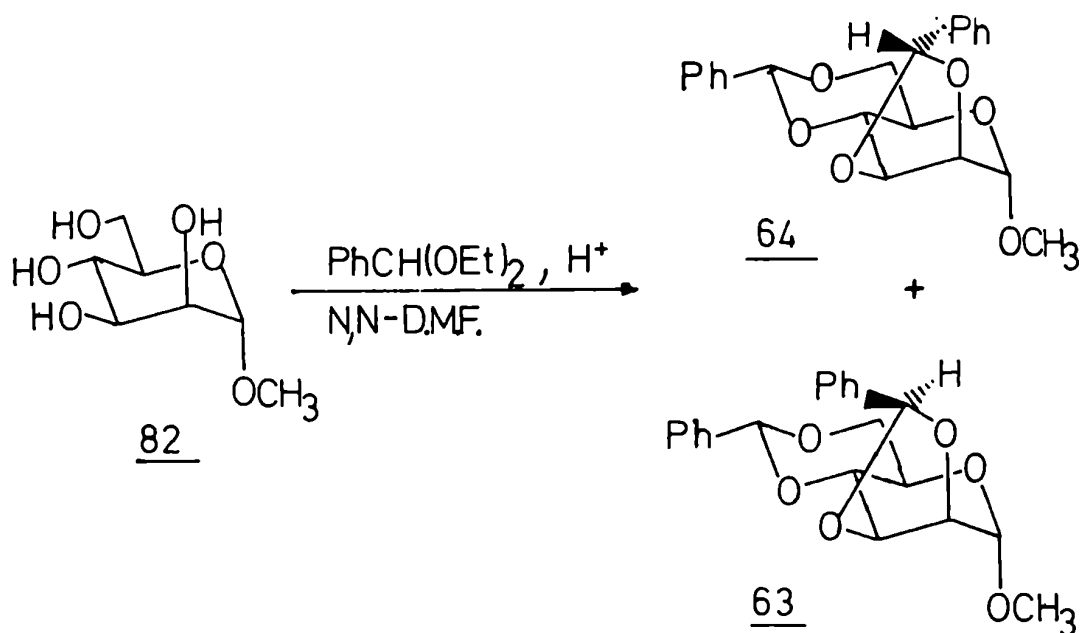
Con el objeto de obtener derivados de manosa con un hidroxilo libre en C-2 y C-3 se intentó llevar a cabo la apertura regioselectiva de los anillos de dioxolano de los diastereoisómeros R(exo, 63) y S(endo, 64) del metil 2,3:4,6-di-O-bencilidén- α -D-manopiranosido, con el reactivo hidruro de aluminio y litio-tricloruro de aluminio (1:1). Dichas aperturas ocurren regioselectivamente de acuerdo a las reglas empíricas de Lipták y col.⁴⁰⁻⁴⁷ (sección II.8.-, pág.27) según las cuales en el exo-fenil isómero el reactivo ataca preferencialmente al oxígeno axial del anillo de dioxolano dando como producto principal aquel que contiene un hidroxilo axial y un O-bencilo ecuatorial; mientras que en el endo-fenil isómero el reactivo ataca preferencialmente al oxígeno ecuatorial dando como producto principal aquel que contiene un hidroxilo ecuatorial y un O-bencilo axial. En la sección II.8.- (pág.28-30) se han dado ejemplos donde se observa el cumplimiento de dichas reglas.

En nuestro caso, en lugar de la apertura ya enunciada se observó que ocurría preferencialmente una isomerización lo cual condujo al estudio cinético de la misma. Los resultados de dicha investigación se detallan a continuación.

VI.2.1.2.- Metil 2,3(R) (63) y 2,3(S) (64):4,6-di-O-bencilidén- α -D-manopiranosido

La bencilidenación de metil α -D-manopiranosido (82) se llevó a cabo por el método de Evans¹⁶⁷, pero utilizando α,α -di-etoxitolueno en lugar de α,α -dimetoxitolueno y ácido p-toluensulfónico como catalizador. Se obtuvo una mezcla de la cual por cristalización fraccionada de n-propanol se obtuvieron dos productos isómeros que se caracterizaron en base a sus constantes físicas y datos espectroscópicos como el metil 2,3(R):4,6-di-O-bencilidén- α -D-manopiranosido (63) (R=28,5%) y el metil 2,3(S):4,6-di-O-bencilidén- α -D-manopiranosido (64) (R=28,5%). Ambos compuestos cristalinos poseían constantes físicas concordantes con las informadas previamente en literatura. El isómero R (63) presentaba: p.f. 180-182° (n-propanol) y $[\alpha]_D^{20}$ 0,0° (c 1, cloroformo) (Lit.: p.f. 181-182° (etanol-cloroformo)¹⁶⁸⁻¹⁷⁰ y $[\alpha]_D^{20}$ 0,03° (c 1, cloroformo)¹⁶⁸⁻¹⁷⁰). El isómero S (64) presentaba: p.f. 95-97° (n-propanol) y $[\alpha]_D^{20}$ - 69,0° (c 1, cloroformo) (Lit.: p.f. 97-98° (éter de petróleo-etanol)¹⁶⁸⁻¹⁷⁰ y $[\alpha]_D^{20}$ - 61,3° (c 1, cloroformo)¹⁶⁸⁻¹⁷⁰),

Robertson¹⁶⁸ obtuvo estos compuestos por tratamiento de metil α -D-manopiranosido (82) con benzaldehído y cloruro de zinc como catalizador, pero no había asignado su configuración. Más tarde las mismas se determinaron por R.M.N.-¹H¹⁶⁹ y R.M.N.-¹³C¹⁷⁰. Los espectros obtenidos de los compuestos 63 y 64 coinciden con los descriptos^{169,170}.



VI.2.1.3.- Hidrogenólisis de metil 2,3(S):4,6-di-O-bencilidén- α -D-manopiranosido (64)

El metil 2,3(S):4,6-di-O-bencilidén- α -D-manopiranosido (64) se trató con una cantidad equimolecular del reactivo hidruro de aluminio y litio-tricloruro de aluminio que produce apertura reductiva de bencilidén acetales⁴⁰⁻⁴⁷, con el objeto de obtener metil 2-O-bencil-4,6-O-bencilidén- α -D-manopiranosido (66). Por cromatografía en placa delgada, luego de 30 minutos, se determinó que el producto principal de la reacción era el diastereoisómero R (63) correspondiente, que se aisló por cristalización con 35% de rendimiento.

De las aguas madres se separó por cromatografía en columna una fracción que por c.g.l. mostró la presencia de dos sustancias en una relación 1:2. Por el R.M.N.-¹H de dicha mezcla (Fig. 55) se determinó que el producto presente en mayor proporción era el metil 2-O-bencil-4,6-O-bencilidén- α -D-manopiranosido (66)

y el minoritario el metil 3-O-bencil-4,6-O-bencilidén- α -D-manopiranosido (65)

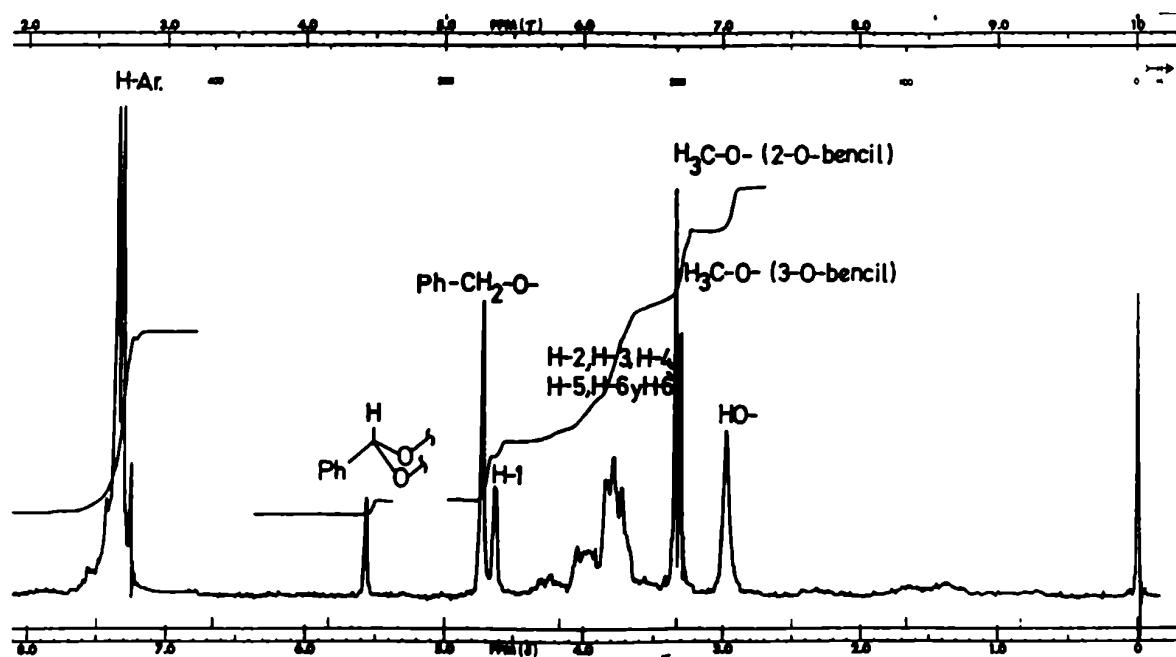
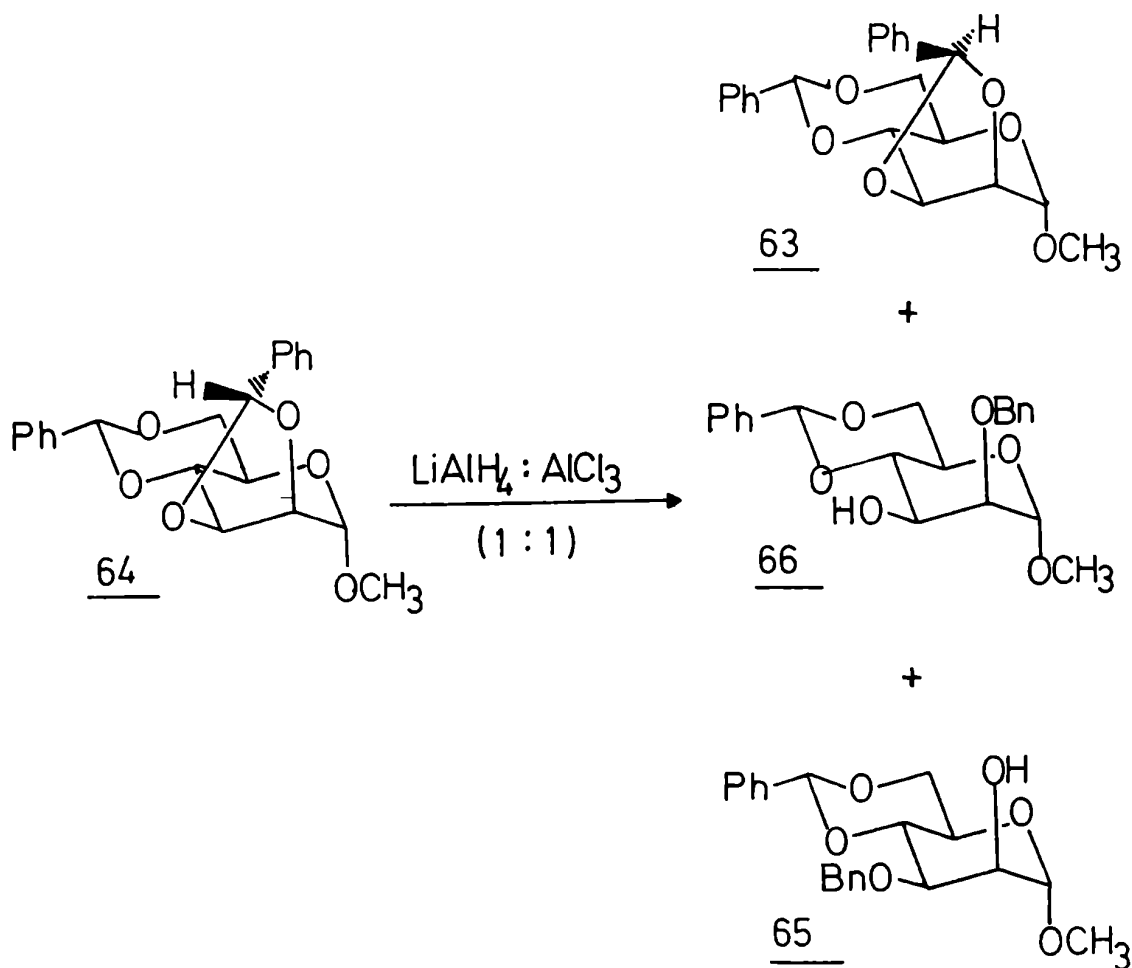


FIGURA 55: Espectro de R.M.N.- ^1H de la mezcla de 65 y 66 en Cl_3CD (60 MHz)

La asignación se realizó en base a la señal de los hidrógenos del O-metilo que en el 2-O-bencil derivado (66) resueña a 3,38 ppm, mientras que en el 3-O-bencil derivado (65) resueña a 3,30 ppm, siendo la relación de ambas áreas de 2:1. Las demás señales son prácticamente coincidentes para ambos isómeros. Los datos de R.M.N.- ^1H son coincidentes con los informados previamente por Lipták y col.⁴⁴ para los mismos compuestos.

Los resultados obtenidos en esta tesis indicaban que la reacción principal era una isomerización, por lo cual la apertura

daba lugar a metil 2-O-bencil-4,6-O-bencilidén- α -D-manopiranosido (66) y metil 3-O-bencil-4,6-O-bencilidén- α -D-manopiranosido (65) obtenidos con bajo rendimiento



Un caso similar fue mencionado en la sección II.9.- (pág. 32). Por hidrogenólisis del exo-fenil isómero (68) de la 1,6-anhidro-3,4-O-bencilidén- β -D-galactopiranosida⁴⁸ se obtuvo, contrariamente a las reglas de apertura mencionadas para anillos de dióxolano, la 1,6-anhidro-3-O-bencil- β -D-galactopiranosida (71). Aun

que los autores no explicaron esta aparente anomalía el revisor del trabajo sugiere la posibilidad de isomerización, previa a la apertura⁴⁸.

Esta explicación es también avalada por el trabajo de Lipták y col.⁴⁹. Al tratar el metil endo-3,4-O-bencilidén- β -L-arabinopiranosido (75) con hidruro de aluminio y litio-tricloruro de aluminio (1:1) observaron al cabo de 10 minutos además de los productos de apertura, la presencia del isómero exo (76) (sección II.9.-, pág.33).

Podemos explicar estas isomerizaciones en base al mecanismo de la figura 56. Partiendo de cualquiera de los isómeros (63 ó 64) hay una primer etapa rápida, que es la coordinación del ácido de Lewis con uno de los oxígenos del anillo de dioxolano, para luego en una etapa lenta dar los iones oxocarbonio III y VII. En presencia de un ácido de Lewis no reductor estos iones oxocarbonio pueden volver a formar el anillo de 1,3-dioxolano con cualquiera de las dos configuraciones posibles. Cuando se utiliza AlH_2Cl (que proviene de las mezclas equimoleculares de hidruro de aluminio y litio-tricloruro de aluminio) que además de tener carácter de ácido de Lewis (aunque menor que el tricloruro de aluminio) tiene poder reductor; una vez que se han formado los iones oxocarbonio III y VII estos pueden volver a formar el anillo de dioxolano o bien reducirse en forma irreversible, para dar finalmente los productos de apertura 65 y 66 (Fig.57).

Esta sería la explicación de la falta de selectividad, y en algunos casos, de las anomalías observadas en las aperturas de anillos de bencilidén 1,3-dioxolano con una mezcla equimolecular de hidruro de aluminio y litio-tricloruro de aluminio.

Para comprobar el mecanismo postulado se estudió la cinética de isomerización utilizando tricloruro de aluminio como catalizador para evitar que ocurra simultáneamente la apertura de los anillos de dioxolano.

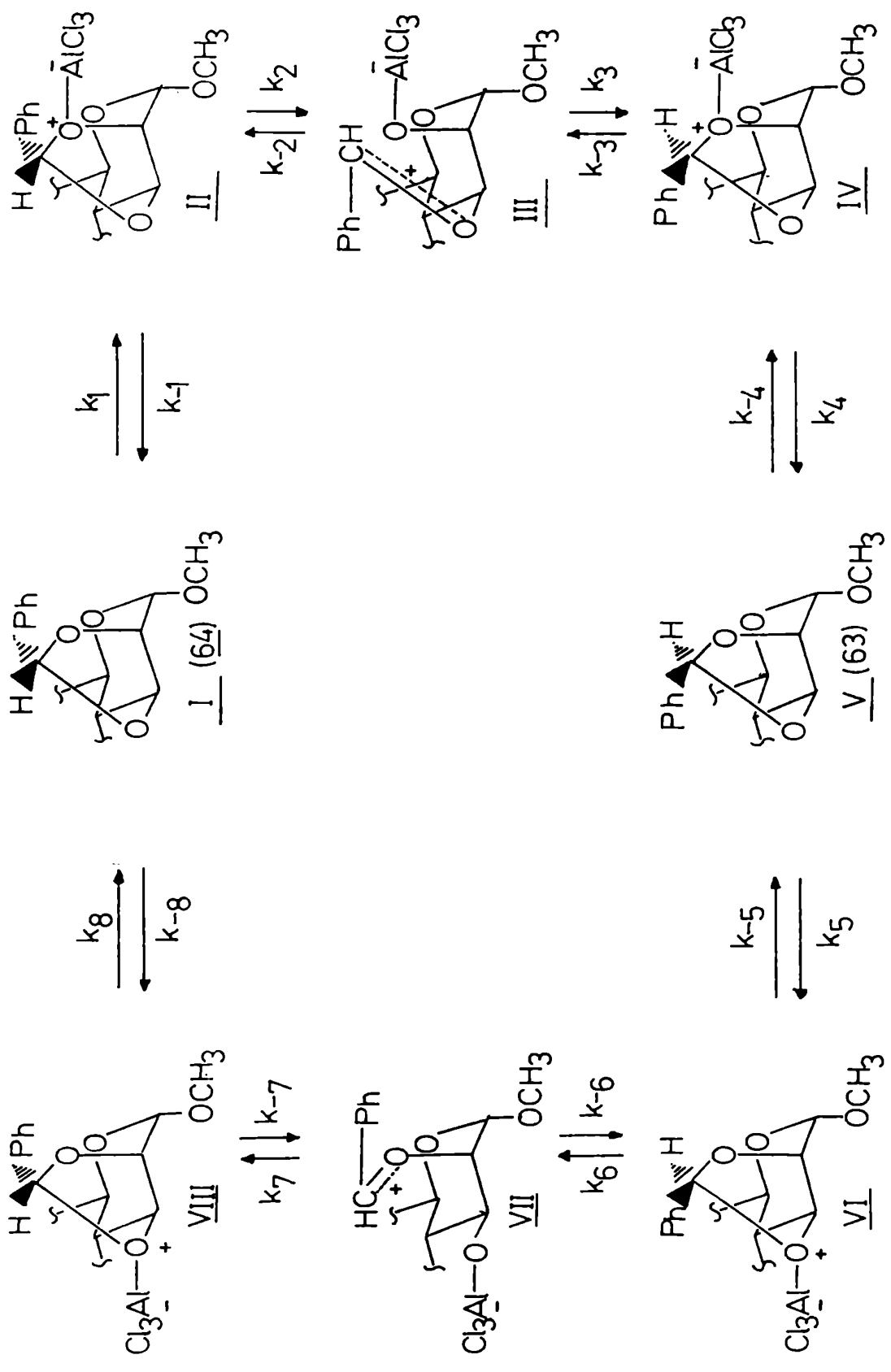


FIGURA 56: Mecanismo de isomerización de los 2,3:4,6-di-O-bencilidén derivados del metil α -D-manopiranosido en presencia de un ácido de Lewis.

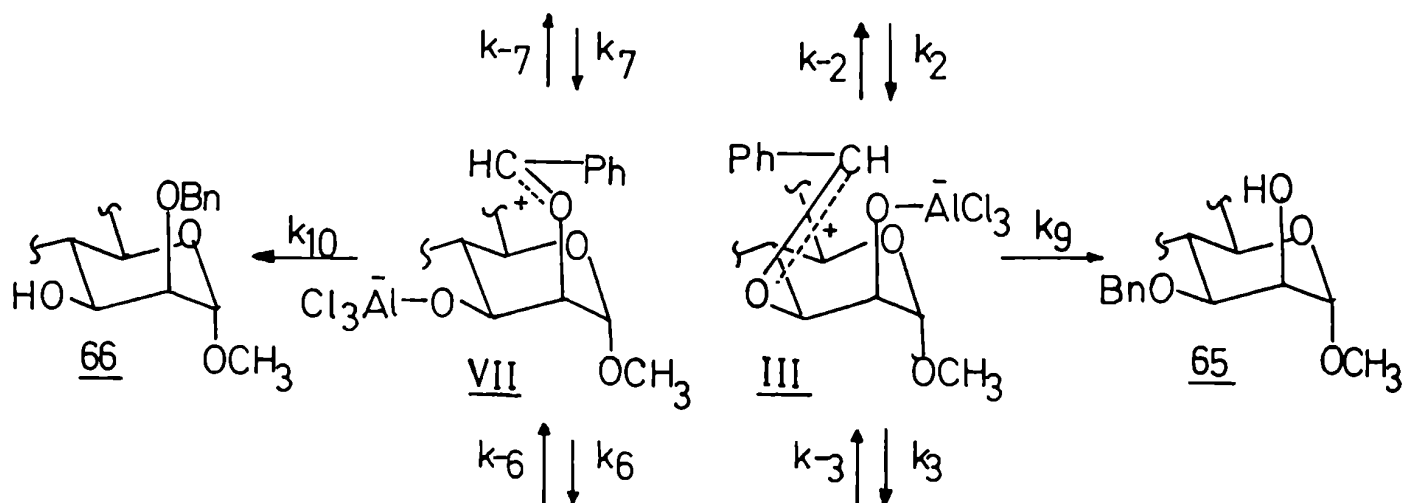


FIGURA 57: Paso alternativo de la reacción de isomerización

VI.2.1.4.- Interconversión de los diastereoisómeros de metil 2,3:4,6-di-O-bencilidén- α -D-manopiranosido catalizada por tricloruro de aluminio.

Si aplicamos el tratamiento del estado estacionario al mecanismo de isomerización postulado en la figura 56, se obtienen las siguientes ecuaciones:

$$d[\text{II}]/dt = k_1[\text{I}][\text{AlCl}_3] - k_{-1}[\text{II}] - k_2[\text{II}] + k_{-2}[\text{III}] = 0 \quad (1)$$

$$d[\text{III}]/dt = k_2[\text{II}] + k_{-3}[\text{IV}] - k_{-2}[\text{III}] - k_3[\text{III}] = 0 \quad (2)$$

$$d[\text{IV}]/dt = k_3[\text{III}] + k_{-4}[\text{V}][\text{AlCl}_3] - k_{-3}[\text{IV}] - k_4[\text{IV}] = 0 \quad (3)$$

$$d[\text{VI}]/dt = k_5[\text{V}][\text{AlCl}_3] + k_{-6}[\text{VII}] - k_{-5}[\text{VI}] - k_6[\text{VI}] = 0 \quad (4)$$

$$d[\text{VII}]/dt = k_6[\text{VI}] + k_{-7}[\text{VIII}] - k_{-6}[\text{VII}] - k_7[\text{VII}] = 0 \quad (5)$$

$$d[\text{VIII}]/dt = k_7[\text{VII}] + k_{-8}[\text{I}][\text{AlCl}_3] - k_{-7}[\text{VIII}] - k_8[\text{VIII}] = 0 \quad (6)$$

donde I = **64** y V = **63**

Para cada intermediario de reacción se ha planteado una ecuación donde se relaciona la velocidad de variación en funci-

de los demás componentes e intermediarios y las constantes de velocidad. En el tratamiento del estado estacionario se supone que la concentración de dichos intermediarios permanece constante, y por lo tanto su variación respecto al tiempo es nula.

Si partimos del isómero I (64), la velocidad de reacción va a estar dada por la aparición del isómero V (63), o sea:

$$v = d[V]/dt = k_4[IV] + k_{-5}[VI] - k_{-4}[V][AlCl_3] - k_5[V][AlCl_3] \quad (7)$$

Como experimentalmente vamos a medir las concentraciones de los isómeros I (64) y V (63) a distintos tiempos, es necesario expresar las concentraciones de IV y VI de la ecuación 7 en función de las concentraciones de I (64) y V (63), de modo de obtener una ecuación de velocidad en función de las concentraciones de ambos isómeros (I y V).

Para ello hay que resolver el sistema de seis ecuaciones (1,2,3,4,5 y 6) con sus incógnitas (II,III,IV,VI,VII y VIII). Resolviendo las mismas se obtienen las siguientes ecuaciones lineales para [IV] y [VI] :

$$[IV] = a[I][AlCl_3] + b[V][AlCl_3] \quad (8)$$

$$[VI] = c[I][AlCl_3] + d[V][AlCl_3] \quad (9)$$

donde a, b, c y d son constantes que a su vez son una combinación compleja de las constantes de velocidad $k_1, k_{-1}, k_2, \dots, k_8$ y k_{-8} .

Si reemplazamos las ecuaciones 8 y 9 en 7, reagrupando términos se obtiene:

$$v = d[V]/dt = e[I][AlCl_3] + f[V][AlCl_3] \quad (10)$$

donde las constantes e y f son nuevas combinaciones matemáticas de las constantes de velocidad.

Dado que el tricloruro de aluminio actúa como catalizador y no se consume en la reacción neta, su concentración es constante y por lo tanto:

$$e[AlCl_3] = k'_1 \quad (11)$$

$$f[AlCl_3] = -k'_{-1} \quad (12)$$

reemplazando las ecuaciones 11 y 12 en la 10 queda:

$$v = d[V]/dt = k_1'[I] - k_{-1}'[V] \quad (13)$$

o sea, si se cumple el mecanismo de la figura 56 se deberá observar una cinética de primer orden respecto a cada uno de los isómeros.

Vamos a aplicar el método de integración a la ecuación de velocidad 13.

Si partimos de uno de los isómeros puro, por ejemplo I (64), cuya concentración inicial es $[I]_i$, al cabo de un tiempo la concentración de I será:

$$[I] = [I]_i - [V] \quad (14)$$

o sea, igual a la concentración inicial menos la concentración del otro isómero (V), ya que por cada mol de I que se isomeriza se obtiene un mol de V. Reemplazando la ecuación 14 en 13 se obtiene:

$$d[V]/dt = k_1'([I]_i - [V]) - k_{-1}'[V] \quad (15)$$

En el equilibrio, la velocidad es cero y si llamamos $[V]_e$ a la concentración de V en el equilibrio, tenemos:

$$k_1'([I]_i - [V]_e) = k_{-1}'[V]_e \quad (16)$$

de donde

$$k_{-1}' = k_1'([I]_i - [V]_e) / [V]_e \quad (17)$$

reemplazando 17 en 15 queda:

$$d[V]/dt = k_1'([I]_i - [V]) - k_1'([I]_i - [V]_e) [V] / [V]_e \quad (18)$$

reagrupando términos:

$$d[V]/dt = k_1'[I]_i([V]_e - [V]) / [V]_e \quad (19)$$

$$d[V] / ([V]_e - [V]) = k_1'[I]_i dt / [V]_e \quad (20)$$

integrando se obtiene:

$$\ln([V]_e / ([V]_e - [V])) = k_1'[I]_i t / [V]_e \quad (21)$$

por lo tanto determinando $[V]$, o sea la concentración de V (63)

a distintos tiempos y conociendo la concentración inicial de I ($[I]_i$) y la de V en el equilibrio ($[V]_e$), si se grafica: $\ln([V]_e / ([V]_e - [V]))$ vs. t y se obtiene una recta, significa que las suposiciones en cuanto al mecanismo de reacción probablemente sean correctas. Por otra parte de dicha pendiente se podrá determinar k'_1 .

Haciendo el mismo razonamiento pero partiendo del isómero V (63) se llega a que:

$$\ln([I]_e / ([I]_e - [I])) = k'_{-1} [V]_i t / [I]_e \quad (22)$$

donde graficando $\ln([I]_e / ([I]_e - [I]))$ vs. t se deberá obtener una recta de cuya pendiente se determinará k'_{-1} .

Se realizaron entonces las siguientes experiencias¹⁷¹: en la experiencia A se partió del isómero I (64) disuelto en cloroformo y se agregó tricloruro de aluminio en una pequeña cantidad de éter, quedando una solución 0,185 M de I (64) y 7,5 mM de tricloruro de aluminio en cloroformo: éter (12,5:1). La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y se tomaron alícuotas de 0,2 ml. a distintos tiempos hasta alcanzar el equilibrio. Luego de tratar cada alícuota como se describe en la parte experimental se determinó por c.g.l. (Fig.58) la proporción de cada isómero a los distintos tiempos. Los resultados se detallan en la parte experimental (sección VII.3.1.3.-). Se graficó $\ln([63]_e / ([63]_e - [63]))$ vs. t (Fig.59), obteniéndose una recta de cuya pendiente se determinó: $k'_1 = 9,31 \cdot 10^{-4} \text{ min.}^{-1}$.

En la experiencia A' se partió del isómero V (63) y las demás condiciones fueron idénticas al caso A. Los resultados se detallan en la parte experimental (sección VII.3.1.3.-). Graficando $\ln([64]_e / ([64]_e - [64]))$ vs. t (Fig.60) se obtuvo una recta de cuya pendiente se determinó $k'_{-1} = 7,38 \cdot 10^{-4} \text{ min.}^{-1}$.

La constante de equilibrio determinada por c.g.l. cuando las concentraciones se mantuvieron constantes (48,72 y 96 horas) fue: $K_{eq.} = [63]_e / [64]_e = 1,31$. La constante de equilibrio determinada por la relación k'_1 / k'_{-1} fue 1,26, coincidente dentro del error experimental con dicho valor.

Los resultados obtenidos indicarían como muy probable el mecanismo planteado para dicha isomerización (Fig.56).

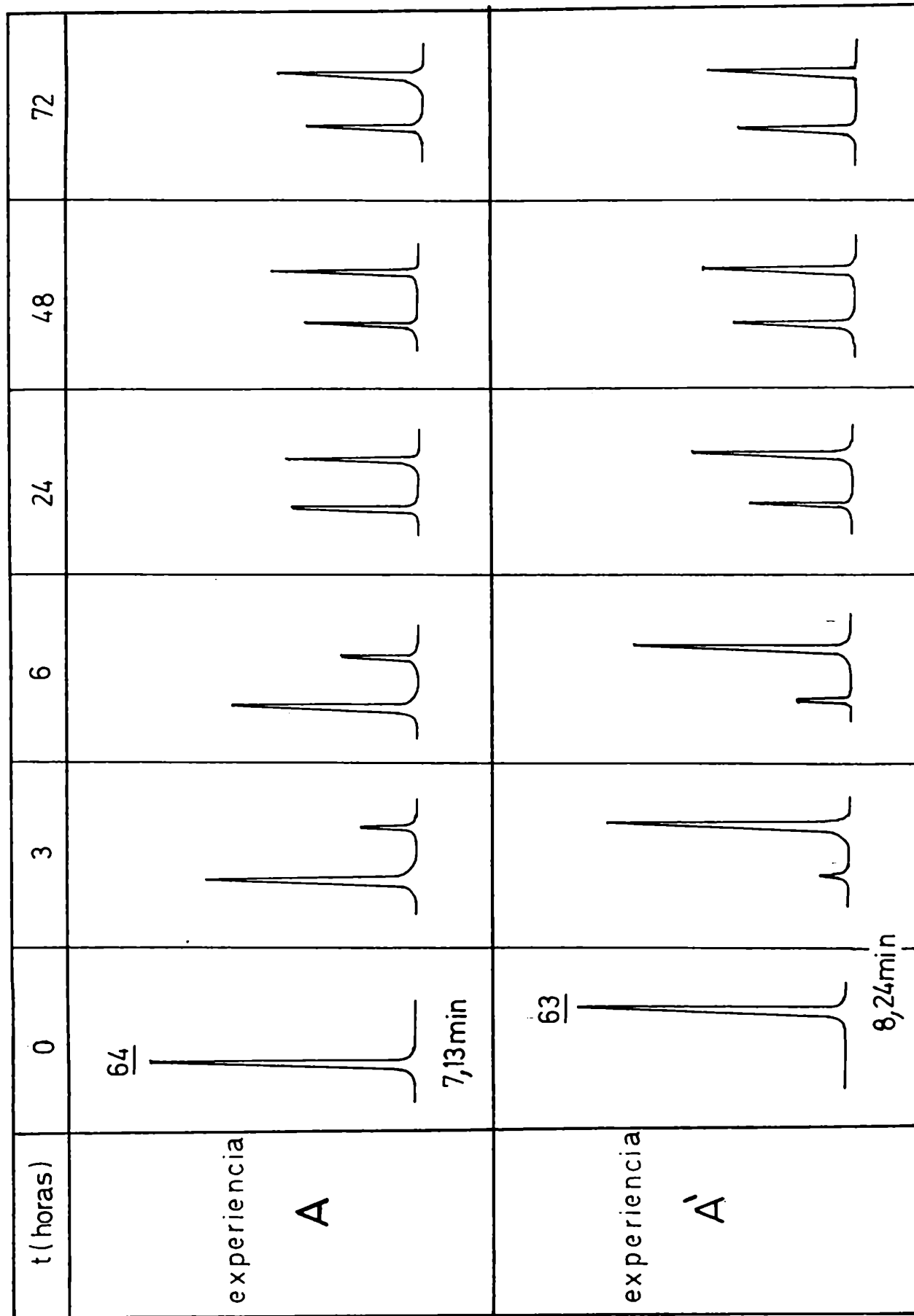
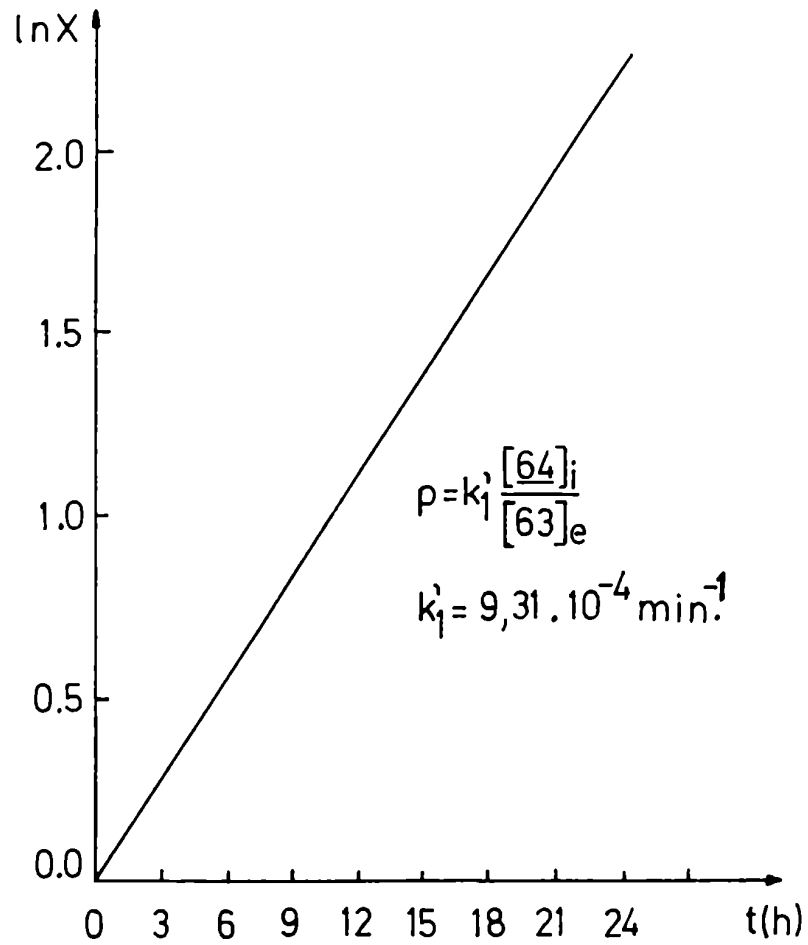
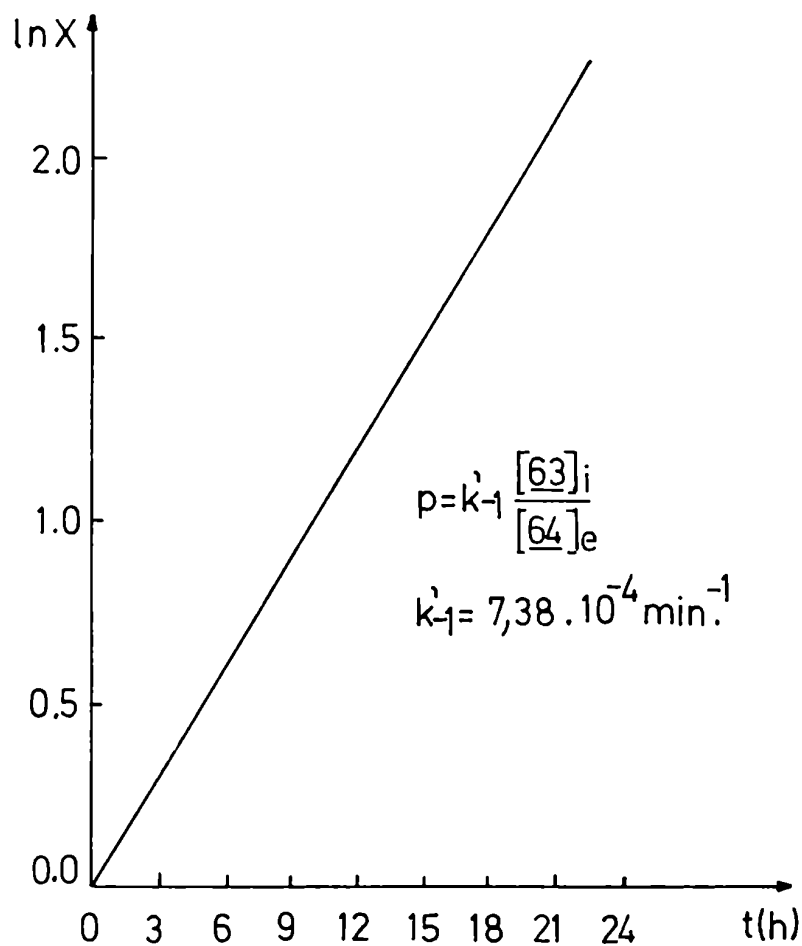


FIGURA 58: c.g.l. de las experiencias A y A'



$$X = \frac{[63]_e}{[63]_e - [63]}$$

FIGURA 59: Gráfico de la experiencia A



$$X = \frac{[64]_e}{[64]_e - [64]}$$

FIGURA 60: Gráfico de la experiencia A'

Para analizar la influencia de la polaridad del solvente se partió del isómero I (64) disuelto ahora en 5 ml. de cloroformo: éter (4:1) y las demás condiciones fueron idénticas a las de la experiencia A (experiencia B, sección VI.3.1.3.-) (Fig.61). Graficando $\ln\left(\frac{[\underline{63}]_e'}{([\underline{63}]_e - [\underline{63}])}\right)$ vs. t (Fig.62) se obtuvo una recta de cuya pendiente se determinó $k_1'' = 7,12 \cdot 10^{-4} \text{ min.}^{-1}$

En la experiencia B' se partió del isómero V (63) utilizando nuevamente cloroformo: éter (4:1) y las demás condiciones idénticas a los casos anteriores (sección VI.3.1.3.-) (Fig. 61). Graficando $\ln\left(\frac{[\underline{64}]_e}{([\underline{64}]_e - [\underline{64}])}\right)$ vs. t (Fig. 63) se obtuvo una recta de cuya pendiente se determinó $k_{-1}'' = 4,99 \cdot 10^{-4} \text{ min.}^{-1}$.

La constante de equilibrio determinada por c.g.l. cuando las concentraciones se mantuvieron constantes (48,72 y 96 horas) fue $K_{eq.} = \frac{[\underline{63}]_e}{[\underline{64}]_e} = 1,37$. La constante de equilibrio determinada por la relación k_1''/k_{-1}'' fue 1,42, coincidente dentro del error experimental con el valor determinado por c.g.l.

Comparando las experiencias A y A' con B y B', se observa que la variación de solvente no tiene prácticamente ningún efecto sobre la constante de equilibrio ($K_{eq} = 1,31$ en los casos A y A' (c.g.l.) y 1,37 en los casos B y B' (c.g.l.)), o sea no influencia la estabilidad relativa de ambos isómeros en solución.

Sin embargo, el cambio de solvente tiene efecto sobre la velocidad de reacción pues k_1' (exp.A) $>$ k_1'' (exp.B) y k_{-1}' (exp.A') $>$ k_{-1}'' (exp.B'), lo que indica que en los casos B y B' donde se ha agregado éter las reacciones de isomerización ocurren más lentamente. Esto se puede explicar teniendo en cuenta que el éter etílico tiene un oxígeno que se puede coordinar con el tricloruro de aluminio, disminuyendo en consecuencia la concentración efectiva del mismo y por lo tanto la velocidad de isomerización, tanto en uno como en otro sentido. Recordemos por otra parte que en las constantes k_1' y k_{-1}' (ecuaciones 11 y 12) está incluida la concentración de tricloruro de aluminio efectiva, al disminuir dicha concentración, por coordinación del reactivo con éter etílico, disminuyen proporcionalmente los valores de k_1' y k_{-1}' .

Estos resultados sobre los efectos de solvente en la velocidad de isomerización apoyan el mecanismo propuesto (Fig.56)

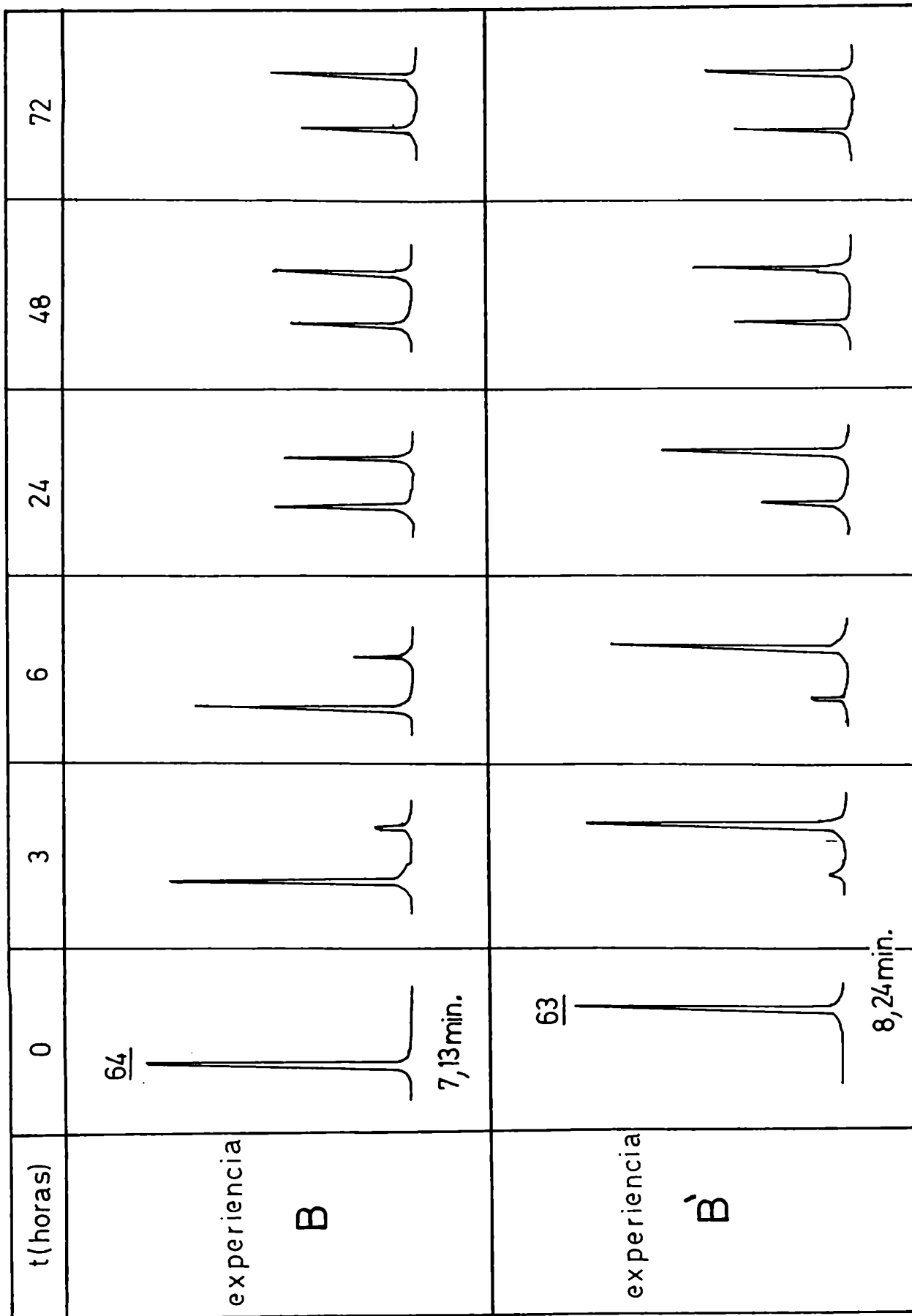


FIGURA 61: c.g.l. de las experiencias B y B'

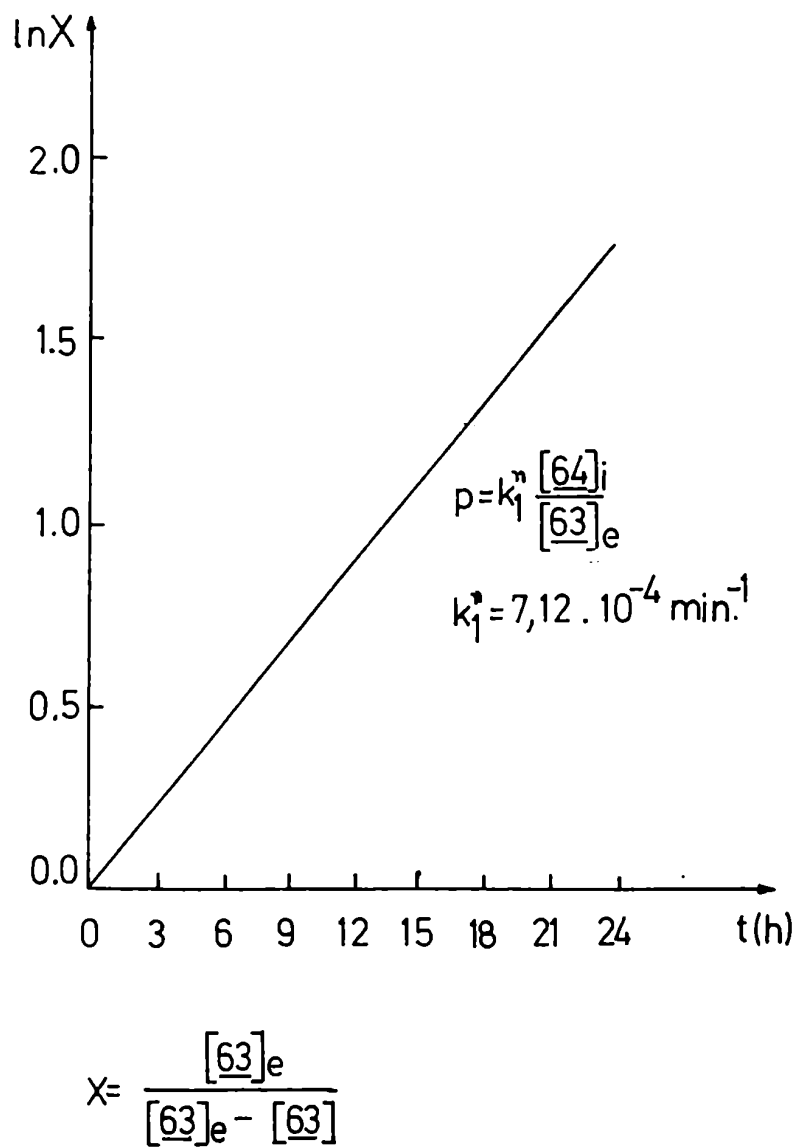
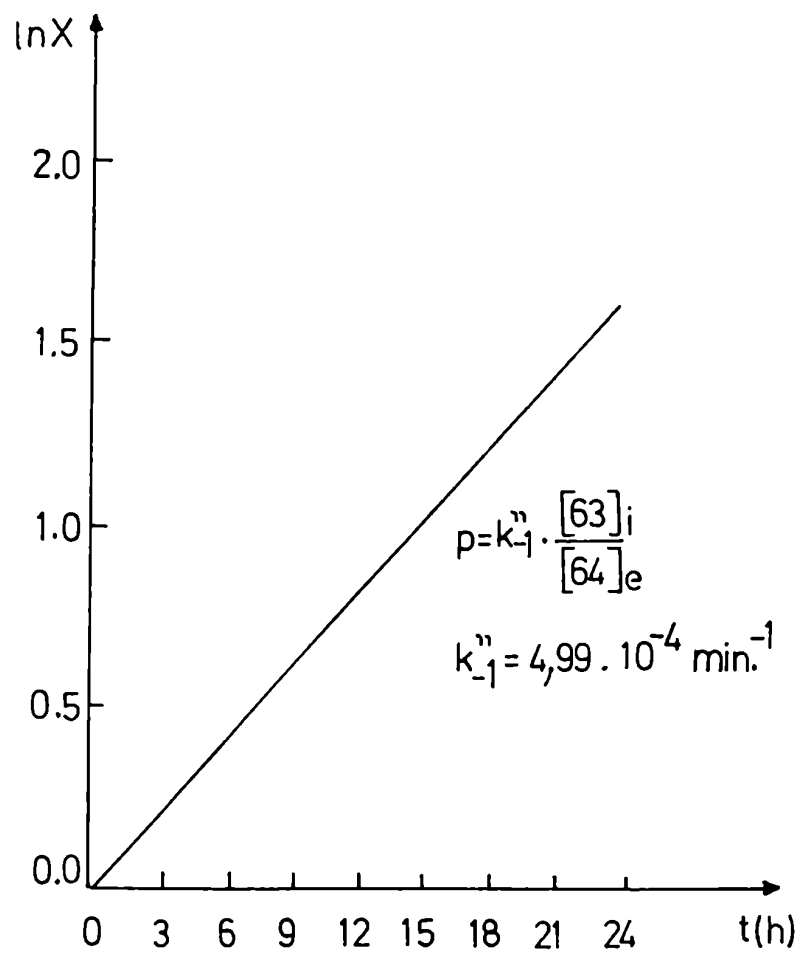


FIGURA 62: Gráfico de la experiencia B



$$X = \frac{[64]_e}{[64]_e - [64]_i}$$

FIGURA 63: Gráfico de la experiencia B'

Aprovechando la diferencia de solubilidad de ambos isómeros en los distintos solventes orgánicos y en especial en éter etílico, se partió del isómero I (64) (más soluble en la mayoría de los solventes que el isómero V (63)) y se realizó la experiencia igual que en el caso A, pero utilizando éter etílico como solvente (experiencia C). Dentro de la primer hora de reacción comenzó a precipitar una sustancia que se fue incrementando con el tiempo. Luego de 24 horas se aisló dicho precipitado que resultó ser el isómero V (63), insoluble en éter. De esta forma se obtuvo el isómero V (63) con un 85% de rendimiento a partir del isómero I (64) por desplazamiento del equilibrio debido a la insolubilidad de V (63) en éter etílico.

No obstante que el método de ruptura reductiva de bencilidén acetales con anillo dioxolano, no fue útil para obtener el metil 2-0-bencil-4,6-0-bencilidén- α -D-manopiranosido (66), que sería utilizado como intermediario para la síntesis de 3-0-metil-D-manosa, la reacción tuvo una derivación interesante. El estudio del mecanismo de la isomerización permite explicar la falta de selectividad en algunas aperturas reductivas. Se puede concluir que cuando la velocidad de la reacción de isomerización es mayor que la de apertura, no se cumplen las reglas empíricas de Lipták y col.⁴⁰⁻⁴⁷.

VI.2.2.- BENZOILACION PARCIAL DE D-MANONO-1,4-LACTONA

VI.2.2.1.- Introducción

Las diferencias de reactividad de los distintos grupos hidroxilo en los hidratos de carbono han sido objeto de numerosos estudios^{173,174}.

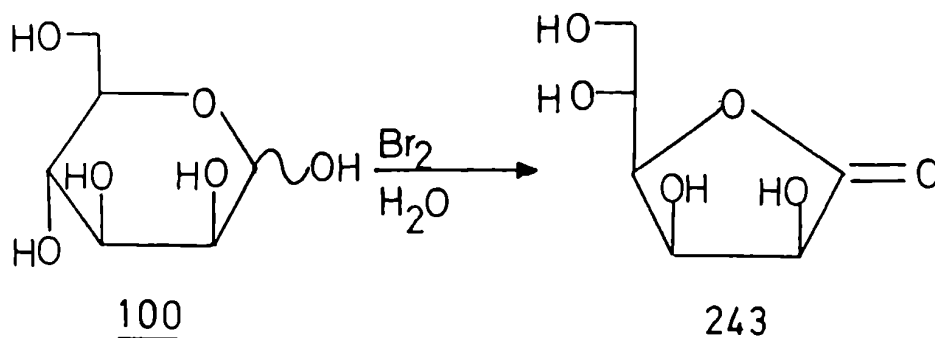
Cuando se desea obtener un azúcar parcialmente sustituido, existen dos posibilidades: una es la síntesis en varios pasos con la utilización y posterior remoción de grupos protectores; la segunda es basarse en la diferencia de reactividad de los distintos hidroxilos, para obtener en un solo paso, preferencialmente, el compuesto deseado. Este último camino será el preferido, siempre y cuando el rendimiento sea del mismo orden que el obtenido en el primer caso, debido a la menor cantidad de pasos sintéticos empleados.

Las reacciones más estudiadas en cuanto a la reactividad selectiva de los grupos hidroxilo son la acilación y la alquilación. En la acilación lo que determina la preferencia de un grupo hidroxilo a reaccionar es su nucleofilicidad, mientras que en la alquilación lo determina su acidez relativa. Ambos factores (nucleofilicidad y acidez) dependen a su vez de factores eléctricos (proximidad al centro anomérico, tipo de sustituyentes más próximos), estéricos (si es primario o secundario, si es axial o ecuatorial, relación espacial con los sustituyentes vecinos) y de la posibilidad de formación de unión puente hidrógeno. Todos estos factores dependen a su vez de la estructura (constitución, configuración y conformación) del azúcar en cuestión. Por lo tanto no existe un orden de reactividad común a todos los azúcares, sino que se hace necesario analizar con cierto detalle cada factor enunciado para cada hidroxilo de cada compuesto en particular. Por supuesto, cuando la estructura en estudio está relacionada con una ya analizada, es lógico suponer que se encontrarán similitudes en las reactividades relativas de los distintos hidroxilos.

En nuestro caso en particular se estudiará la benzoilación selectiva de D-manono-1,4-lactona (243), justificando el o los compuestos obtenidos en base a los estudios de los factores involucrados, ya enunciados, y a la comparación con compuestos similares.

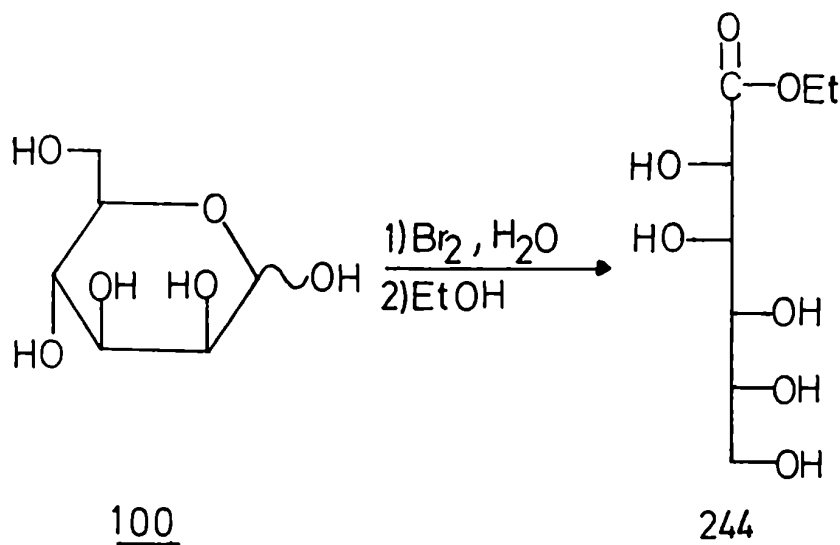
VI.2.2.2.- Obtención de D-manono-1,4-lactona (243) y D-manonato de etilo (244)

Se oxidó D-manosa (100) con bromo en solución acuosa, de acuerdo al método descrito por Hudson e Isbell¹⁷⁵ y modificado posteriormente por Nelson y Cretcher¹⁷⁶. Se obtuvo así un jarabe que por cristalización de etanol dio un producto que se caracterizó como la D-manono-1,4-lactona (243), cuyas constantes físicas (p.f. 150-151°, $[\alpha]_D^{20}$; 51,0 (c 1, agua)) eran coincidentes con las descritas previamente en literatura para el mismo compuesto (p.f. 151^{161,176,177}; $[\alpha]_D^{20}$ 50,5¹⁶¹, 51,3¹⁷⁶ y 51,8¹⁷⁷). El rendimiento de la reacción fue del 44%.



Por evaporación a presión reducida de las aguas madres de cristalización de la D-manono-1,4-lactona (243), se obtuvo un jarabe que por cristalización de etanol dio un producto que se ca

racterizó como el D-manonato de etilo (244), cuyas constantes físicas (p.f. 160-162°, $[\alpha]_D^{20}$ 1,0° (c 1, agua)) eran concordantes a las descritas previamente en literatura para el mismo compuesto (p.f. 164°¹⁷⁷, 157-160°¹⁷⁸; $[\alpha]_D^{20}$ 0,0°¹⁷⁷, -1,0°¹⁷⁸). El rendimiento de este producto fue del 5%.



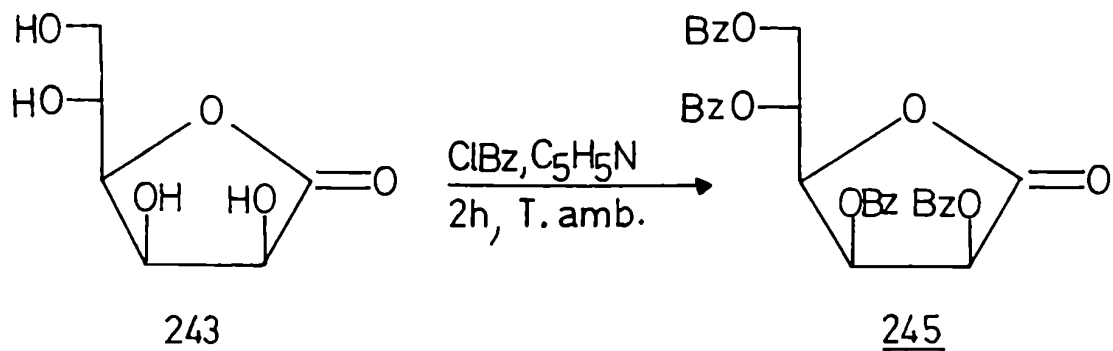
Según Wolfrom y Wood¹⁷⁸, la obtención del ester etílico se puede deber a que el ácido D-manónico tuviera cierta estabilidad en la forma acíclica, o bien que fuera directamente la 1,4-lactona la que se esterificara.

VI.2.2.3.- 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (245)

La benzoilación de aldono-1,4 y 1,5-lactonas, durante 90 minutos a temperatura ambiente, originaba las correspondientes aldono-lactonas perbenzoiladas con buenos rendimientos^{4,161,179}.

Cuando se trató la D-manono-1,4-lactona (243) con exceso de cloruro de benzoilo en piridina anhidra durante 2 horas a temperatura ambiente se obtuvo un jarabe que luego de ser purificado de etanol se caracterizó en base a datos espectroscópicos como la 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (245). El

rendimiento de la reacción fue del 89%.



El análisis elemental de C y H estaba de acuerdo con la estructura propuesta y el compuesto presentaba actividad óptica, $[\alpha]_D^{20} -99,0^\circ$ (c 1, cloroformo).

El espectro I.R. (Fig.64) muestra las siguientes bandas de absorción: a 1800 cm^{-1} la banda correspondiente al carbonilo de 1,4-lactona y a 1720 cm^{-1} la banda correspondiente al carbonilo de los grupos benzoilo. La ausencia de la banda de hidroxilo indica que la benzoilación ha sido total.

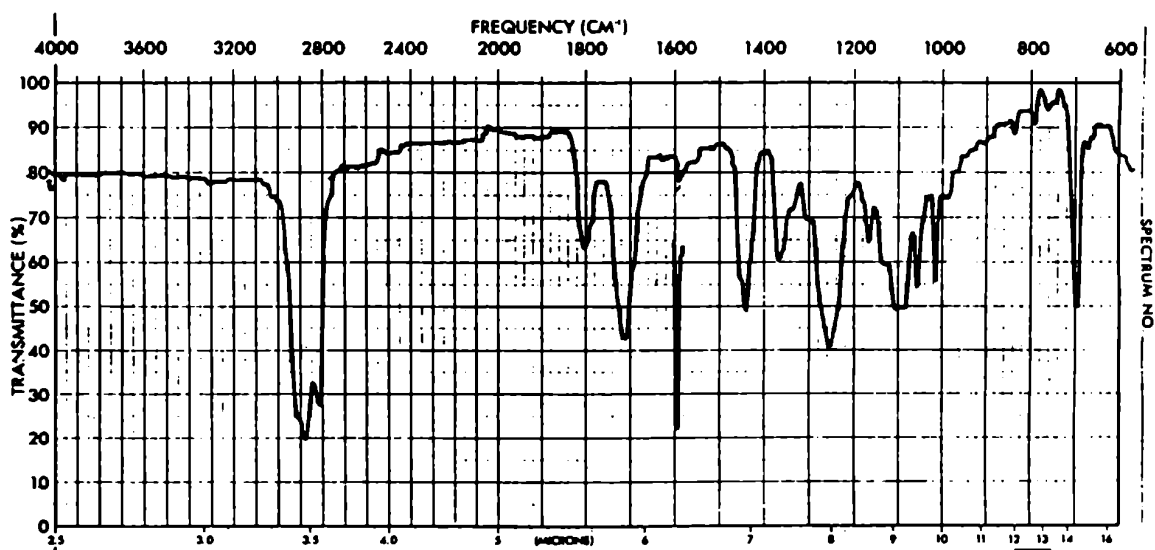


FIGURA 64: Espectro I.R. de 245

El espectro de R.M.N.-¹H (Fig.65) presenta las siguientes señales: entre 8,2 y 7,2 ppm un multiplete que integra para 20 hidrógenos, correspondientes a los anillos aromáticos de los 4 grupos benzoilo; a 6,28 ppm un doble doblete atribuido al H-3 con $J_{2,3}$ 5,0 Hz y $J_{3,4}$ 3,5 Hz; a 6,17 ppm un doblete asignado al H-2 con $J_{2,3}$ 5,0 Hz; a 5,92 ppm un octete correspondiente al H-5 con $J_{4,5}$ 9,0 Hz, $J_{5,6}$ 3,0 Hz y $J_{5,6'}$ 5,0 Hz; a 5,28 ppm un doble doblete asignado al H-4 con $J_{3,4}$ 3,5 Hz y $J_{4,5}$ 9,0 Hz; a 5,08 ppm un doble doblete asignado al H-6 con $J_{5,6}$ 3,0 Hz y $J_{6,6'}$ 14,0 Hz y finalmente a 4,71 ppm un doble doblete asignado al H-6' con $J_{5,6'}$ 5,0 Hz y $J_{6,6'}$ 14,0 Hz.

En base a estos datos se determinó la conformación preferencial de la 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (245) en solución como se discutirá más adelante (sección VI.2.2.8.-)

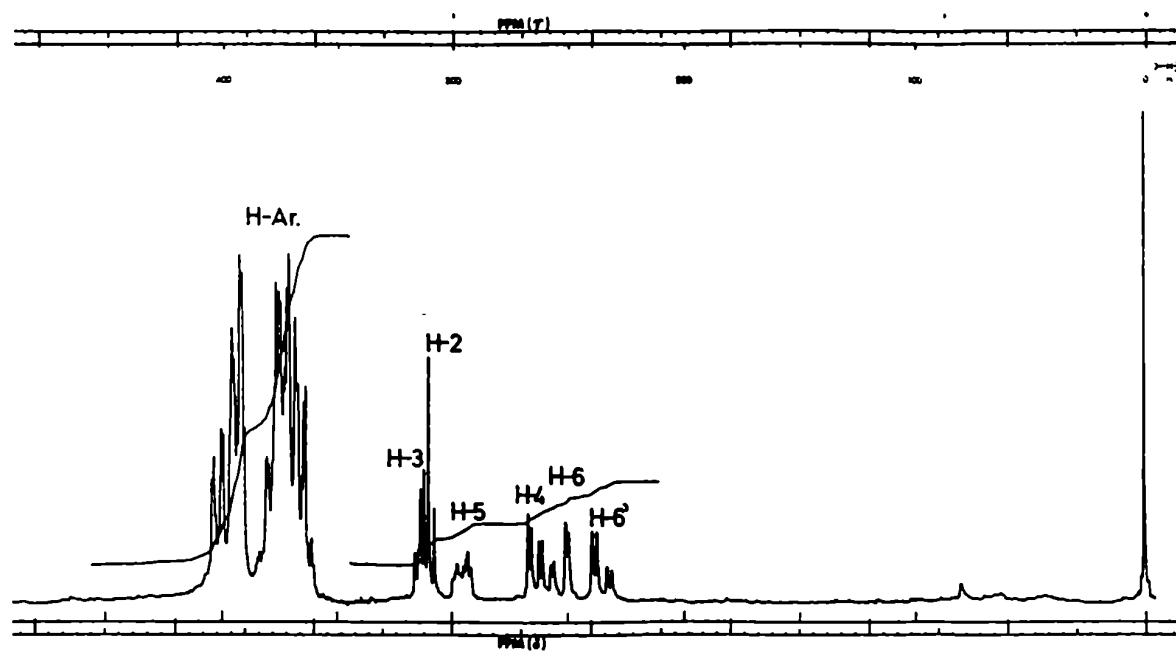
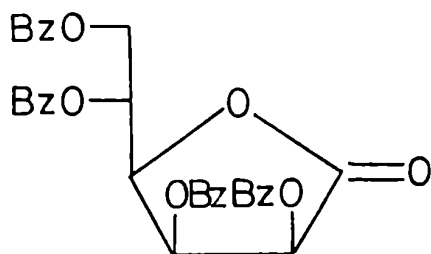


FIGURA 65: Espectro de R.M.N.-¹H de 245 en Cl_3CD (100,1 MHz)

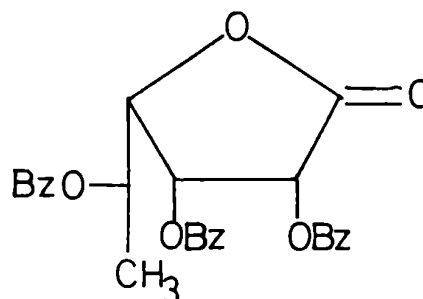
En la tabla 19 se comparan los espectros de R.M.N.- ^1H de la 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (245) y la 2,3,5-tri-O-benzoil-L-ranono-1,4-lactona (5)⁵. Se puede observar que la mayor diferencia ocurre entre los hidrógenos 6 y 6' de la lactona 245 y los hidrógenos de C-6 de la lactona 5 debido a que en la primera se ha reemplazado un hidrógeno por un grupo benzoiloxi electronegativo, cuyo efecto es la desprotección de dichos hidrógenos entre 3,47 y 3,10 ppm (según se trate de H-6 o H-6'). Los hidrógenos 4 y 5 de la lactona 245 sufren desplazamientos menores en magnitud hacia campos más bajos (0,47 y 0,40 ppm respectivamente) debido a la cercanía al grupo benzoiloxi de C-6. Por último los hidrógenos 2 y 3 no sufren prácticamente modificación alguna como era de esperar.

TABLA 19: Comparación de los espectros de R.M.N.- ^1H de las lactonas 5 y 245

Compuesto	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6,6' o -CH ₃
<u>245</u>	6,17	6,28	5,28	5,92	5,08 y 4,71
<u>5</u>	6,03	6,16	4,81	5,52	-CH ₃ 1,61
$\delta(\underline{245}) - \delta(\underline{5})$	0,14	0,12	0,47	0,40	3,47 y 3,10

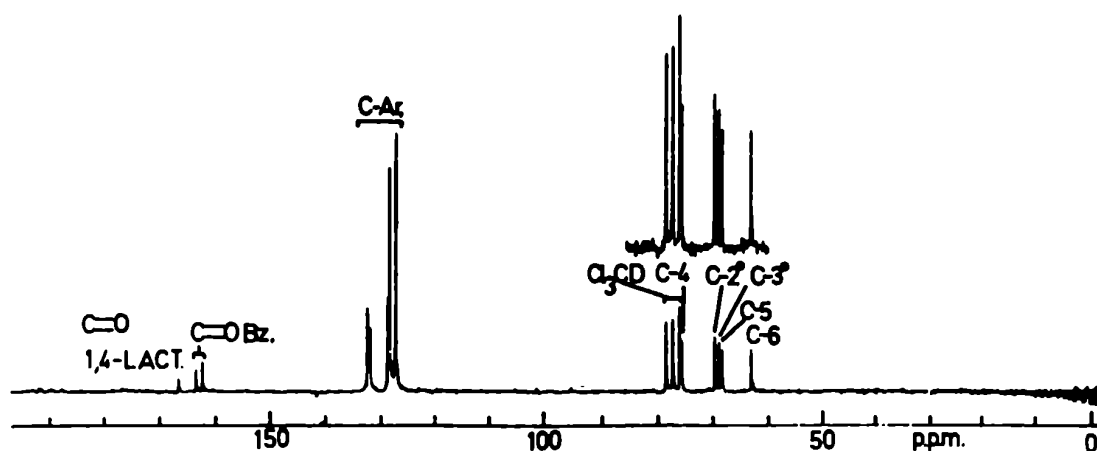


245



5

El espectro de R.M.N.- ^{13}C T.D. (Fig.66) presenta en la zona de campos bajos tres señales correspondientes a los carbonos carbonílicos de 1,4-lactona (168,8 ppm) y de benzoilo (165,7 y 164,5 ppm). Entre 133,4 y 128,8 ppm aparecen las señales correspondientes a los carbonos de los anillos aromáticos.



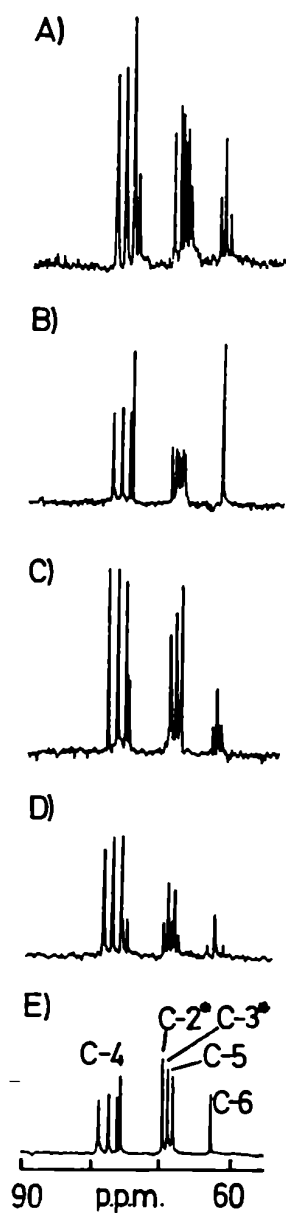
* Dichas asignaciones pueden intercambiarse

FIGURA 66: Espectro de R.M.N.- ^{13}C T.D. de 245 en Cl_3CD (25,2 MHz)

Las señales de los carbonos 2,3,4 y 5 fueron asignados por el método D.F.U. gráfico¹⁵⁴ (sección V.2.-, pág. 100). Los espectros irradiados a $\delta(^1\text{H})$: 3,5,6 y 8 ppm se observan en la figura 67; las señales se graficaron como se observa en la figura 68, de donde resultan las asignaciones de los distintos carbonos que son: C-4 a 75,3 ppm, C-5 a 67,9 ppm y las señales a 69,3 y 68,5

ppm no pudieron ser asignadas sin ambigüedad, debido al error del método y a la cercanía de las frecuencias de absorción de los hidrógenos 2 y 3 (6,17 y 6,28 ppm respectivamente). Sin embargo cuando comparemos este espectro de R.M.N.-¹³C con el de la 2,5,6-tri-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (247) (sección V.2.2.5.1.-) veremos que la asignación más probable es: 69,3 ppm para C-2 y 68,5 ppm para C-3.

El C-6 se distingue fácilmente ya que por ser un carbono metilénico, es el que aparece a campos más altos (62,6 ppm). Además en los espectros parcialmente desacoplados (Fig.67) aparece como un triplete salvo en el desacople a 5 ppm (Fig.67 B) pues los hidrógenos 6 y 6' absorben respectivamente a 5,08 y 4,71 ppm.



* Dichas asignaciones pueden intercambiarse

FIGURA 67: Asignación de las señales de C-2, C-3, C-4 y C-5 de 245 por irradiación selectiva (método gráfico) (D.F.U.- gráfico). A.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 3 ppm en cloroformo-d (25,2 MHz). B.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 5 ppm en cloroformo-d (25,2 MHz). C.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 6 ppm en cloroformo-d (25,2 MHz). D.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 8 ppm en cloroformo-d (25,2 MHz). E.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 T.D. en cloroformo-d (25,2 MHz).

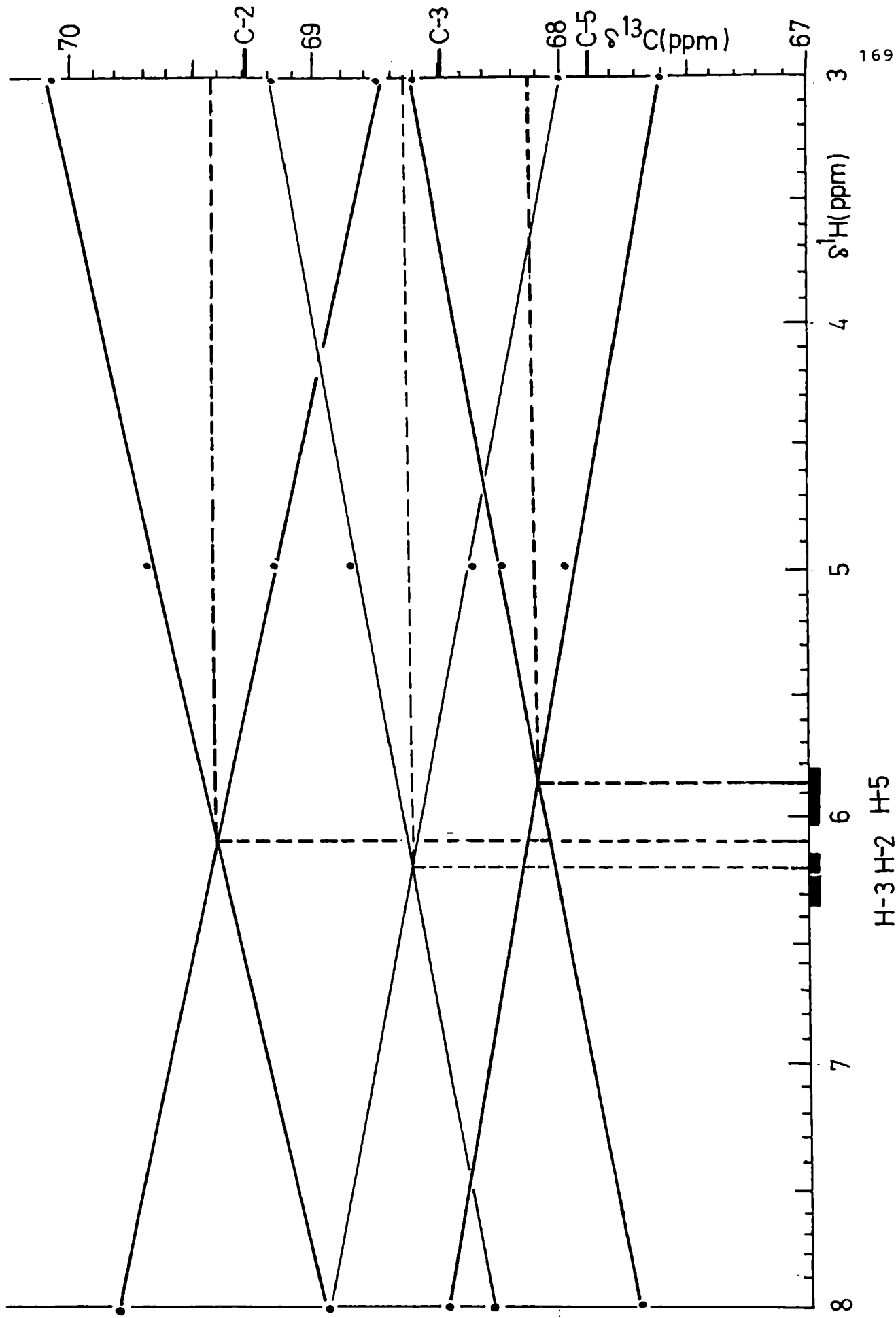
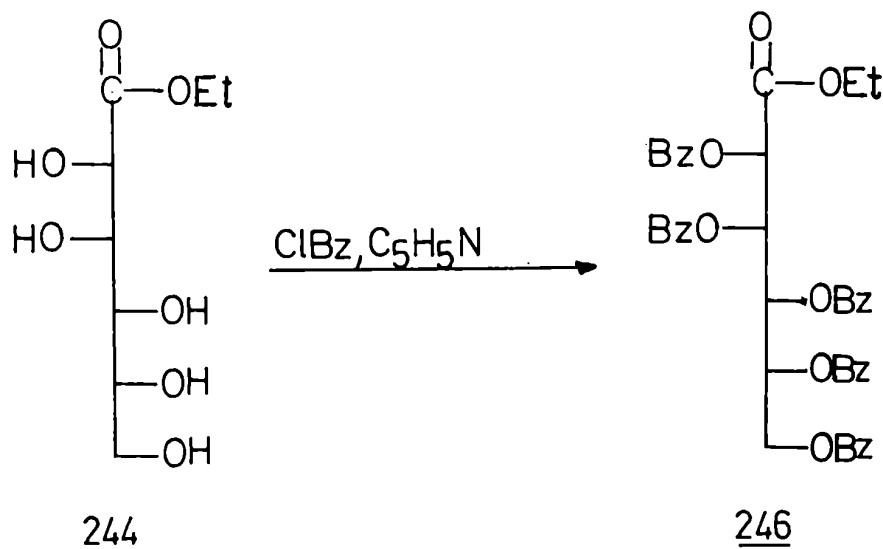


FIGURA 68: Gráfico de las señales de los espectros de R.M.N.- ^{13}C D.F.U. a 3,5,6 y 8 ppm de 245

VI.2.2.4.- 2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-manonato de etilo (246)

Cuando se trató el D-manonato de etilo (244) con exceso de cloruro de benzoilo en piridina anhidra durante 2 horas a temperatura ambiente se obtuvo un jarabe que cristalizó de etanol. El producto cristalino se caracterizó en base a datos espectroscópicos como el 2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-manonato de etilo (246) (p.f. 137-139°). El rendimiento de la reacción fue del 79%.



El análisis elemental de C y H estaba de acuerdo con la estructura propuesta y el compuesto presentaba actividad óptica, $[\alpha]_D^{20} 29,8^\circ$ (c 1, cloroformo).

El espectro I.R. (Fig.69) presenta a 1720 cm^{-1} la banda correspondiente a los carbonilos de benzoilo y de ester etílico. La ausencia de la banda de hidroxilo indica que la benzoilación ha sido total

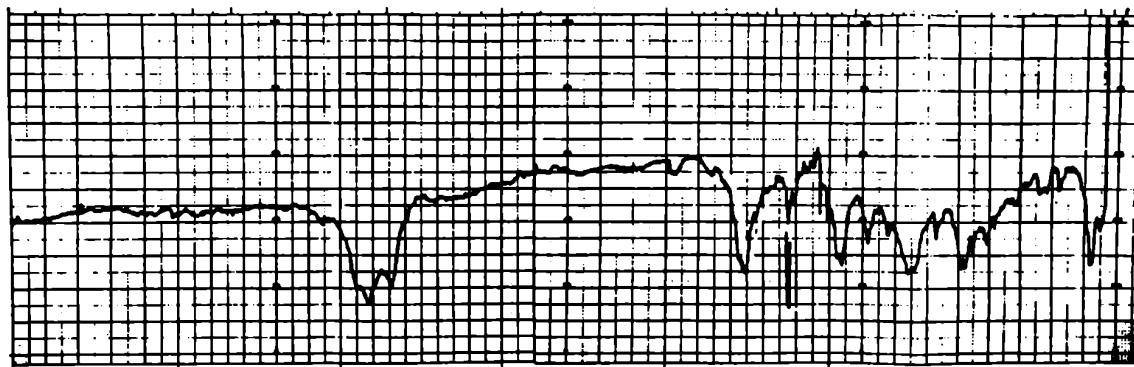


FIGURA 69: Espectro I.R. de 246

El espectro de R.M.N.-¹H (Fig.70) presenta las siguientes señales: entre 8,2 y 7,3 ppm un multiplete que integra para 25 hidrógenos, correspondientes a los anillos aromáticos de los 5 grupos benzoilo; entre 6,43 y 6,19 ppm un multiplete que integra para 2 protones correspondientes a los hidrógenos 3 y 4; a 5,94 ppm un multiplete correspondiente al H-5; a 5,60 ppm un doblete correspondiente al H-2 con $J_{2,3}$ 6 Hz; a 4,90 ppm un doble doblete correspondiente al H-6 con $J_{5,6}$ 3,5 Hz y $J_{6,6'}$ 12,0 Hz; a 4,56 ppm otro doble doblete correspondiente al H-6' con $J_{5,6'}$ 5,5 Hz y $J_{6,6'}$ 12,0 Hz; entre 4,3 y 4,0 ppm resuena un multiplete que integra para dos protones y fue asignado a los hidrógenos metilénicos del grupo etilo. La complejidad de esta señal indicaría que ambos hidrógenos no se comportan como equivalentes, lo cual puede explicarse por la proximidad a centros asimétricos. Finalmente a 1,1 ppm aparece un triplete correspondiente a los tres hidrógenos metílicos del grupo etilo.

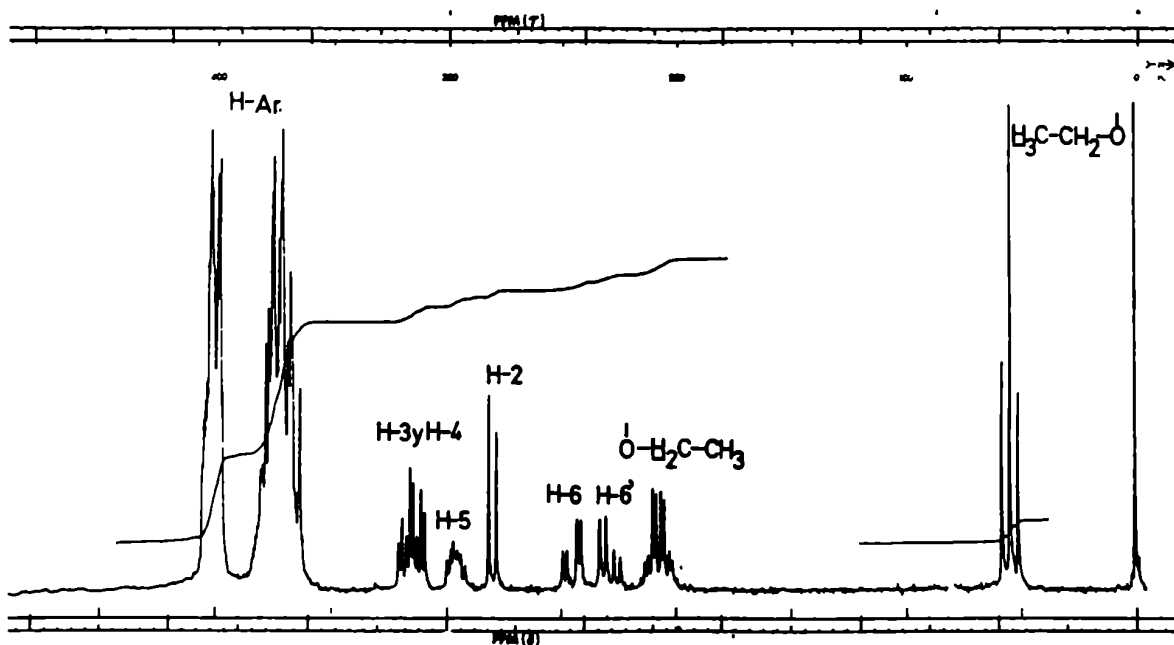


FIGURA 70: Espectro de R.M.N.- ^1H de 246 en Cl_3CD (100,1 MHz)

El espectro de R.M.N.- ^{13}C T.D. (Fig.71) presenta a campos bajos las señales correspondientes a los carbonos carbonílicos del ester etílico y de los benzoilos (166,9, 165,8, 165,1, 164,9 y 164,8 ppm). Entre 133,8 y 128,3 ppm aparecen las señales correspondientes a los carbonos aromáticos.

Las señales de los carbonos 2,3,4 y 5 por un lado, y las de los carbonos 6 y metileno del grupo etilo, por el otro, fueron asignadas por el método D.F.U. gráfico¹⁵⁴ (sección V.2.-, pág.100). Los espectros irradiados a δ (^1H): 4,5,6 y 7 ppm se observan en la figura 72, estas señales se graficaron como se observa en la figura 73, de donde se sacan las asignaciones de los distintos carbonos que son: C-2 a 70,7 ppm, C-6 a 62,6 ppm y el carbono metilénico del grupo etilo a 62,3 ppm. Las señales a 69,6 y 69,4 ppm (C-3,

C-4 y C-5) no pudieron ser asignadas sin ambigüedad debido al error del método y a la cercanía de las frecuencias de absorción de los hidrógenos 3,4 y 5 (H-3 y H-4 resuenan entre 6,43 y 6,19 ppm como multiplete complejo y H-5 resuena a 5,94 ppm). El carbono metílico del grupo etilo se asigna fácilmente pues es la única señal que resuena a campos altos (13,8 ppm)

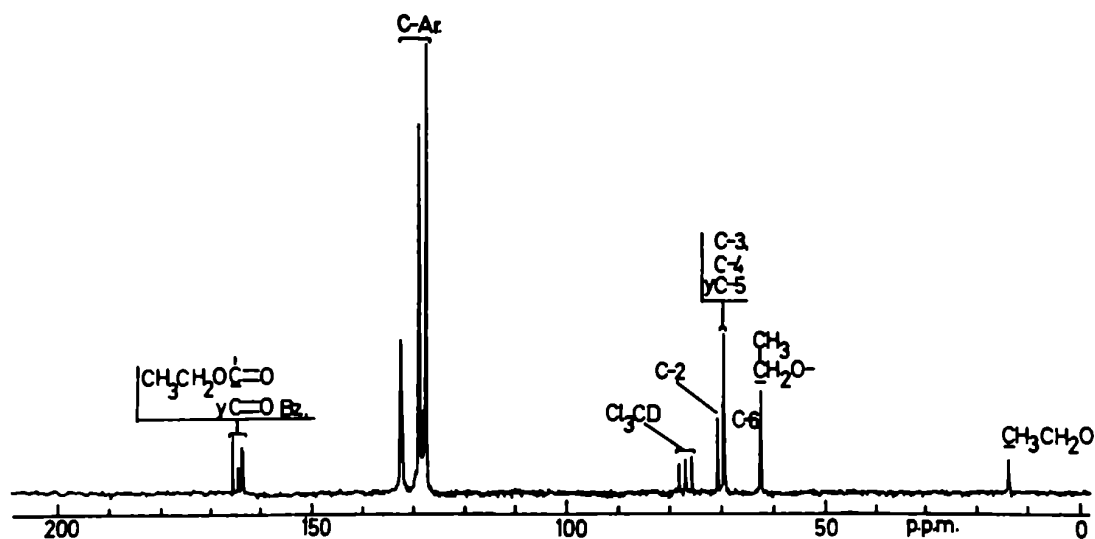


FIGURA 71: Espectro de R.M.N.- ^{13}C T.D. de 246 en Cl_3CD (25,2 MHz)

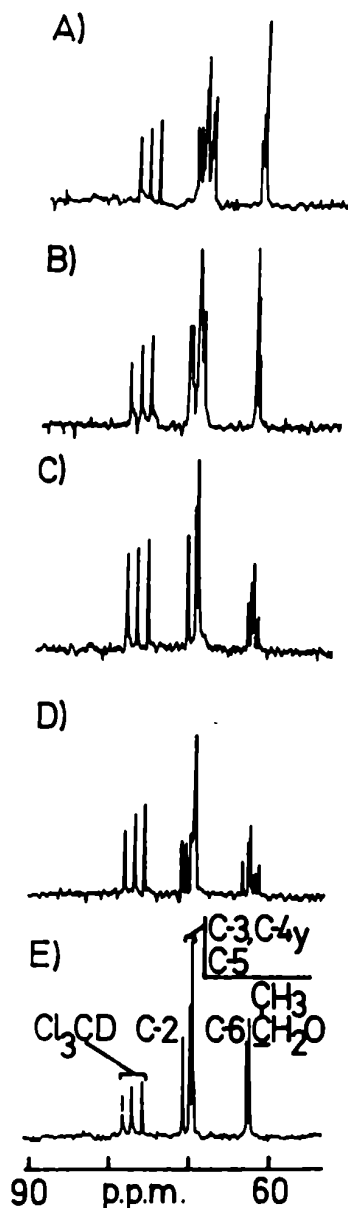


FIGURA 72: Asignación de las señales de C-2, C-3, C-4, C-5, C-6 y carbono metilénico del grupo etilo de 246 por irradiación selectiva (método gráfico) (D.F.U. gráfico).
 A.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 4 ppm en cloroformo- \underline{d} (25,2 MHz). B.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 5 ppm en cloroformo- \underline{d} (25,2 MHz).
 C.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 6 ppm en cloroformo- \underline{d} (25,2 MHz). D.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 7 ppm en cloroformo- \underline{d} (25,2 MHz).
 E.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 T.D. en cloroformo- \underline{d} (25,2 MHz).

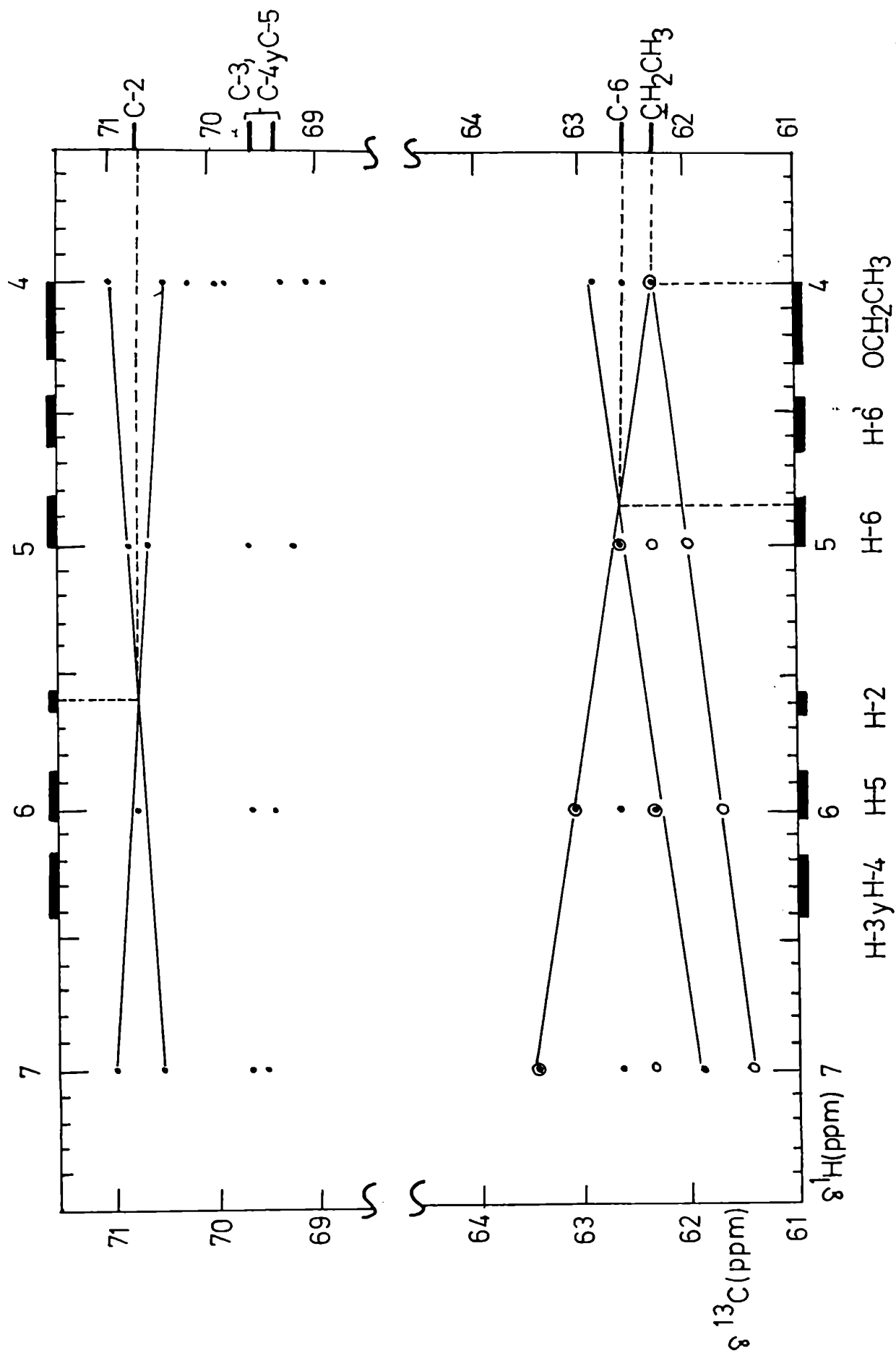


FIGURA 73: Gráfico de las señales de los espectros de R.M.N.- ^{13}C D.F.U. a 4,5,6 y 7 ppm de 246

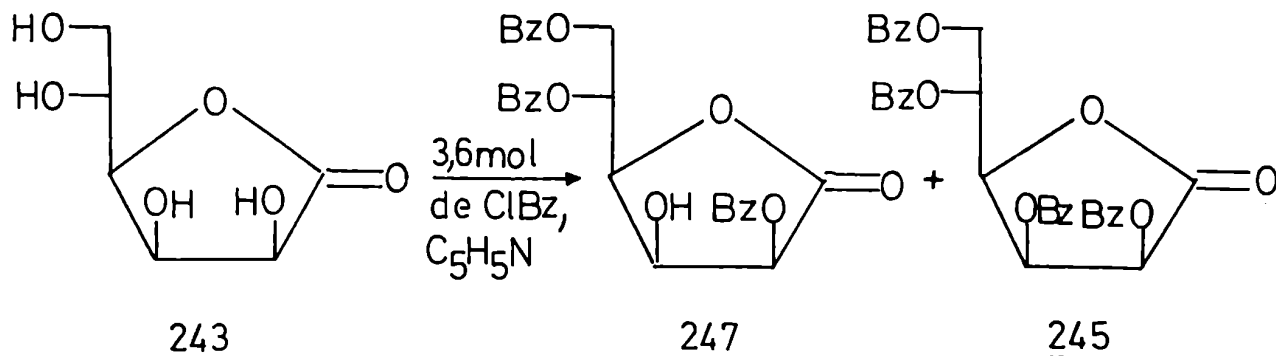
VI.2.2.5.- Benzoilación parcial de D-manono-1,4-lactona (243)

VI.2.2.5.1.- Obtención de 2,5,6-tri-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (247)

Cuando se trató la D-manono-1,4-lactona (243) con cloruro de benzoilo (3,6 moles por cada mol de lactona) en piridina anhidra durante 2 horas a temperatura ambiente, se obtuvo un jarabe, que por cromatografía en placa delgada mostró un producto principal de R_f 0,50 (solvente 2) y otros dos, uno de mayor movilidad, coincidente con la de un testigo de 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (245) y otra que permanecía en el origen.

La mezcla se purificó por columna de sílica gel-H, aislándose primero la fracción de mayor movilidad que se caracterizó efectivamente como la 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (245) previamente descripta. ($R=25\%$).

La segunda fracción que contenía el producto principal se cristalizó tanto de benceno como de metanol obteniéndose un producto que se caracterizó en base a estudios espectroscópicos como la 2,5,6-tri-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (247) (p.f. $88-90^\circ$ (benceno), $136-138^\circ$ (metanol)). El rendimiento de este producto fue del 60%



El análisis elemental de C y H estaba de acuerdo con la

estructura propuesta y el compuesto presentaba actividad óptica, $[\alpha]_D^{20} -20,0^\circ$ (c 1, cloróformo).

El espectro I.R. (Fig.74) muestra las siguientes bandas: a 3400 cm^{-1} la banda correspondiente al hidroxilo, a 1820 cm^{-1} la banda correspondiente al carbonilo de 1,4-lactona y a 1730 cm^{-1} la banda correspondiente a los carbonilos de los grupos benzoilo. La presencia de la banda de hidroxilo indica que el compuesto se halla parcialmente benzoilado.



FIGURA 74: Espectro I.R. de 247

El espectro de R.M.N.- ^1H (Fig.75) en Cl_3CD , presenta las siguientes señales: entre 8,2 y 7,3 ppm un multiplete que integra para 15 hidrógenos, correspondientes a los anillos aromáticos de los tres grupos benzoilo; a campos más altos aparece un doblete superpuesto con un multiplete, el multiplete centrado a 5,76 ppm fue asignado al H-5, el doblete centrado a 5,74 ppm fue asignado al H-2 con $J_{2,3} 4,0\text{ Hz}$; entre 5,1 y 4,6 ppm aparece un multiplete complejo que integra para 4 protones, correspondientes a los hidrógenos 3,4,6 y 6', finalmente a 3,80 ppm aparece una señal ancha que desaparece por deuteración, correspondiente al hi-

drógeno hidroxílico

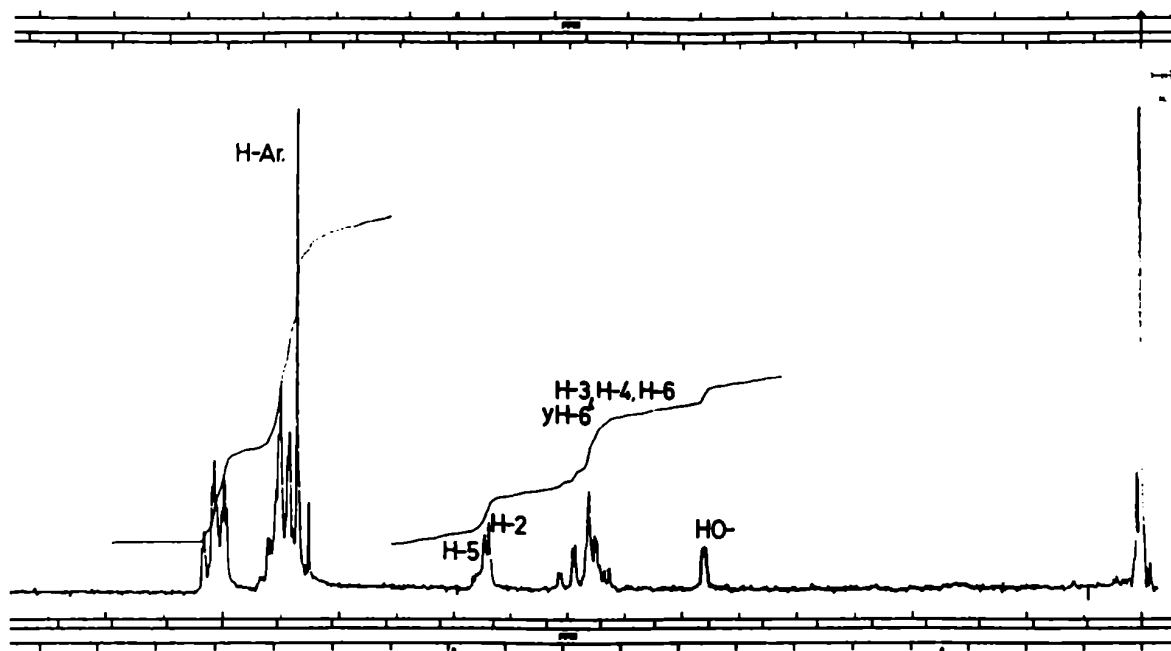


FIGURA 75: Espectro R.M.N.- ^1H de 247 en Cl_3CD (100,1 MHz)

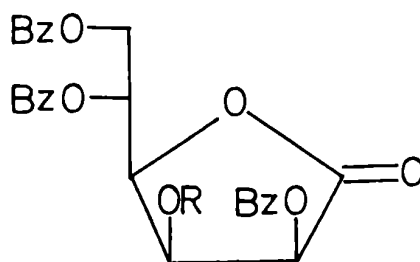
De este espectro se observa que 3 de los 4 hidroxilos de la D-manono-1,4-lactona (243) han sido benzoilados. Para determinar cuál es el que se halla libre es de suma utilidad comparar con el espectro de R.M.N.- ^1H de la lactona totalmente benzoilada (245) (Tabla 20).

En dicha tabla se observa que el H-3 de la lactona parcialmente benzoilada (247) es el que sufre el mayor desplazamiento a campos más altos, debido a la protección relativa sufrida por la ausencia del grupo benzoilo fuertemente electronegativo. Los hidrógenos 2 y 4, vecinos al H-3 también sufren desplazamientos a campos más altos aunque de menor magnitud. Por otra parte

las variaciones sufridas por los hidrógenos 5,6 y 6' son menores.

TABLA 20: Comparación de los espectros de R.M.N.-¹H de las lactonas 245 y 247

Compuesto	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
<u>247</u>	5,74	5,1 a 4,6	5,1 a 4,6	5,76	5,1 a 4,6	5,1 a 4,6
<u>245</u>	6,17	6,28	5,28	5,92	5,08	4,71



245, R=Bz

247, R=H

Es bien sabido que los solventes aromáticos inducen un fuerte efecto sobre el desplazamiento químico de los protones debido a la anisotropía magnética del anillo aromático^{180, 181}. Los protones situados fuera del plano del anillo aromático sufren grandes desplazamientos a campos altos, mientras que los protones situados en el plano del anillo aromático se desplazan a campos menores¹⁸². El resultado es que en dichos solventes se logra una mayor separación de las señales de los protones y por ende una mejor resolución.

Con ese objeto se realizó el espectro de la lactona 247 en piridina deuterada que se observa en la figura 76. Las señales encontradas son: entre 8,2 y 7,3 ppm un multiplete que integra pa

ra 15 hidrógenos, correspondientes a los anillos aromáticos de los tres grupos benzoilo; a 6,59 ppm aparece un doblete asignado al H-2 con $J_{2,3}$ 4,5 Hz; a 6,47 ppm aparece un multiplete correspondiente al H-5 con $J_{4,5}$ 9,0 Hz, $J_{5,6}$ 3,0 Hz y $J_{5,6'}$ 4,5 Hz; a 5,63 ppm aparece un doblete que se superpone parcialmente con el multiplete de 5,49 ppm, dicho doblete se asignó al H-4 con $J_{3,4}$ 3,5 Hz y $J_{4,5}$ 9,0 Hz; a 5,49 ppm aparece un multiplete que integra para dos protones correspondientes a los hidrógenos 3 y 6; finalmente a 4,96 ppm aparece un doblete asignado al H-6' con $J_{5,6'}$ 4,5 Hz y $J_{6,6'}$ 12,0 Hz.

En base a estos datos se determinó la conformación preferencial de la 2,5,6-tri-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (247) en piridina, como se discutirá más adelante (sección VI.2.2.8.-).

Para confirmar que el hidroxilo de C-3 no se halla benzoilado se realizó el espectro de R.M.N.- ^1H en D.M.S.O.- d_6 anhidro ya que como es sabido dicho solvente forma uniones puente hidrógeno no muy fuertes con los hidrógenos de hidroxilos o de aminas que reducen la velocidad de intercambio, y si la muestra no contiene impurezas, se pueden observar las constantes de acoplamiento vecinales en los siguientes grupos: H-C-N-H y H-C-O-H 183 .

El espectro de R.M.N.- ^1H (Fig.77) en D.M.S.O.- d_6 presenta las siguientes señales: entre 8,2 y 7,3 ppm un multiplete que integra para 15 hidrógenos, correspondientes a los anillos aromáticos de los tres grupos benzoilo; a 6,32 ppm aparece un doblete que desaparece por deutерación (Fig.78) y por lo tanto se asignó al hidrógeno hidroxílico de C-3 con $J_{\text{HO},3}$ 4 Hz; a 6,04 ppm un doblete asignado al H-2 con $J_{2,3}$ 4,5 Hz; a 5,70 ppm resuena un multiplete correspondiente al H-5; a 5,25 ppm un doblete asignado al H-4 con $J_{3,4}$ 3,5 Hz y $J_{4,5}$ 8 Hz; a 4,98 ppm un doblete asignado al H-6 con $J_{5,6}$ 2 Hz y $J_{6,6'}$ 12 Hz; luego a 4,78 ppm se observa una señal, asignada al H-3, que aparece como un doblete con las señales centrales de mayor intensidad que las laterales, pero que en realidad es un octete no resuelto, siendo cada una de las señales centrales la suma de tres señales no resueltas (Fig.77) y que está de acuerdo con las constantes de acoplamiento ya obser

vadas: $J_{2,3}$ 4,5 Hz, $J_{HO,3}$ 4,0 Hz y $J_{3,4}$ 3,5 Hz. Cuando se agrega agua deuterada dicha señal se simplifica (Fig.78) apareciendo ahora como un triplete con la señal central ancha, pero que en realidad es un doblete mal resuelto y está de acuerdo con las constantes observadas: $J_{2,3}$ 4,5 Hz y $J_{3,4}$ 3,5 Hz (Fig.78). Finalmente a 4,57 ppm aparece un doble doblete asignado al H-6' con $J_{5,6'}$ 5,0 Hz y $J_{6,6'}$ 12,0 Hz.

En base a estos datos se determinó la conformación preferencial de la 2,5,6-tri-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (247) en D.M.S.O., como se discutirá más adelante (sección VI.2.2.8.-).

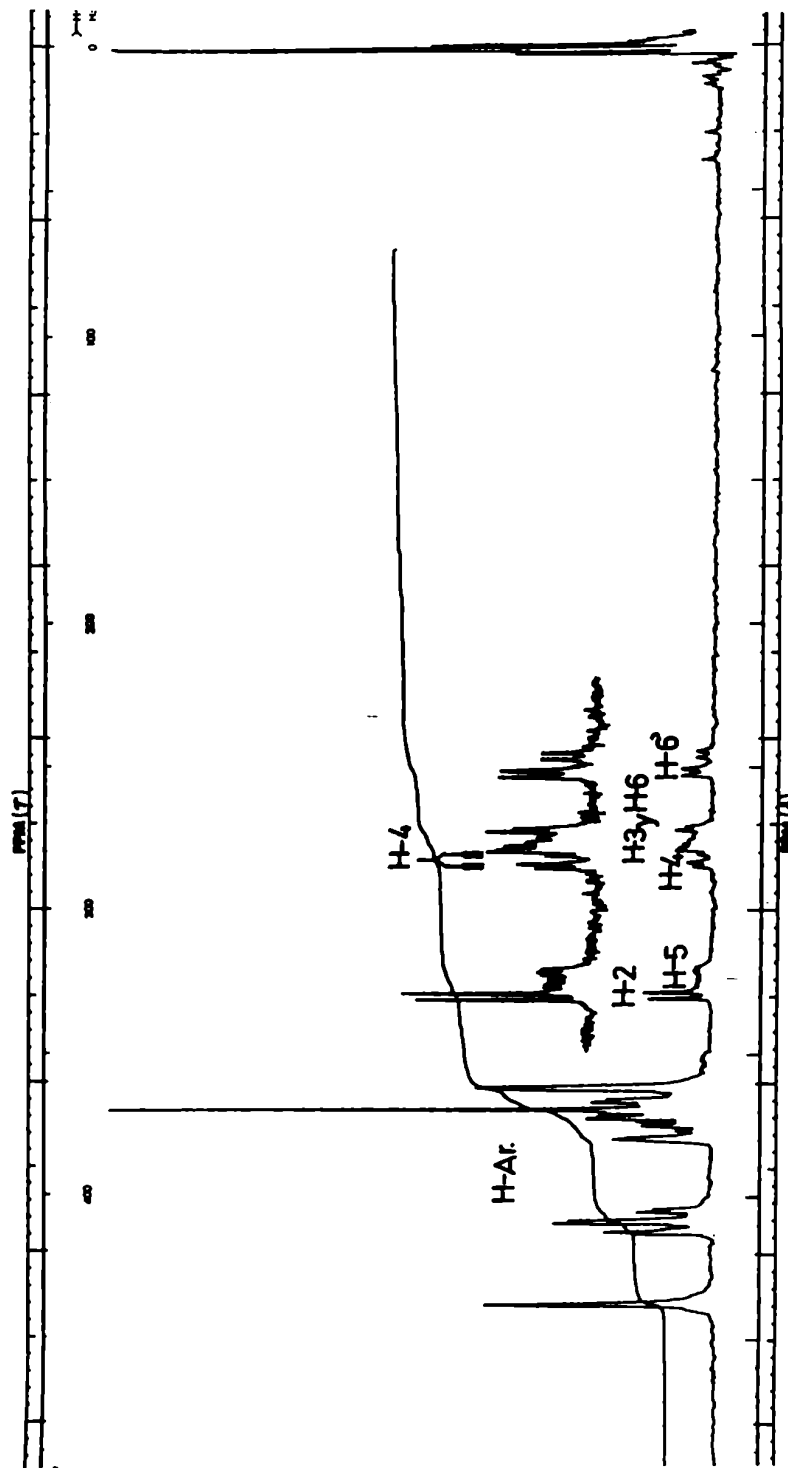


FIGURA 76: Espectro de R.M.N. - 1H de 247 en C_5D_5N (100,1 MHz)

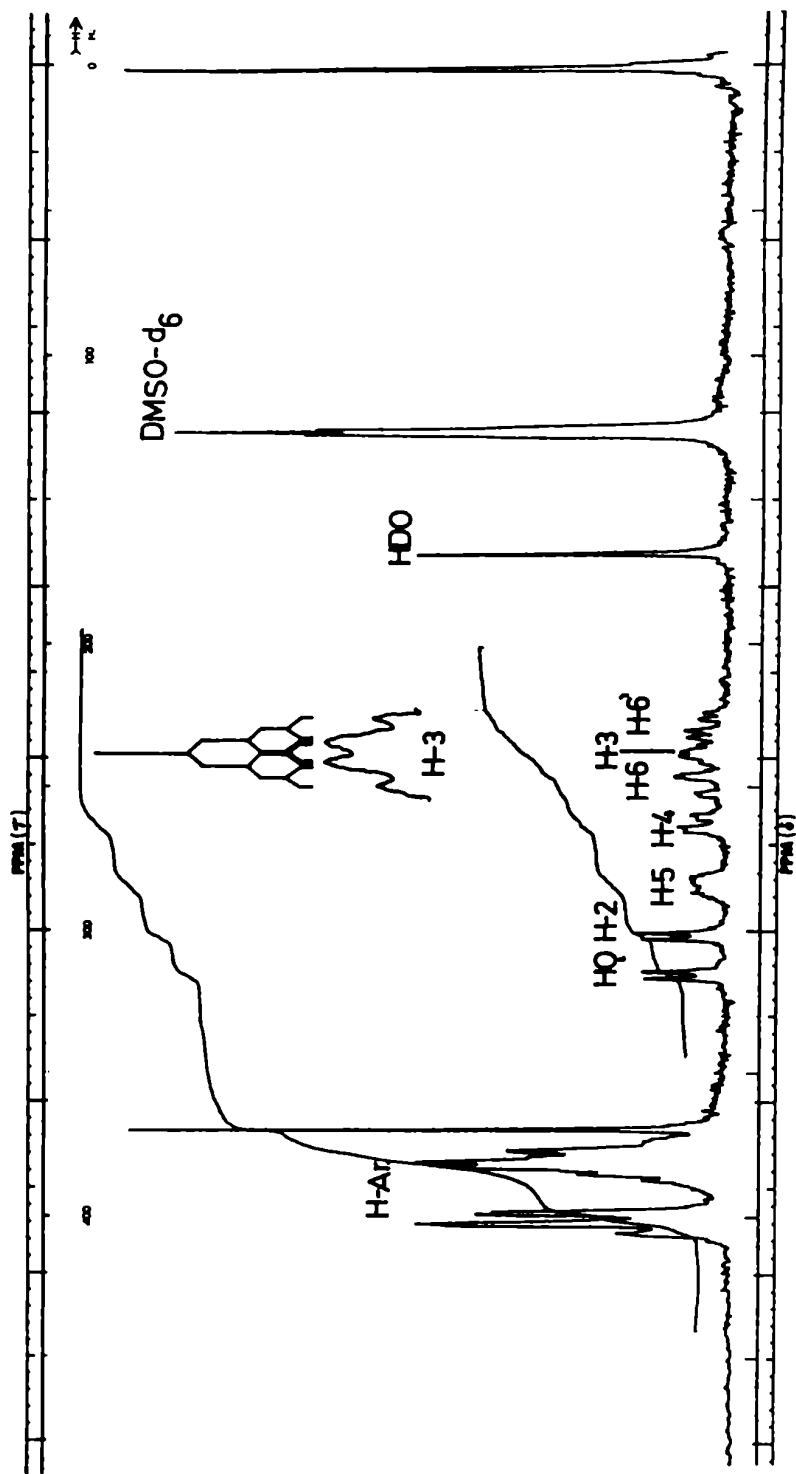


FIGURA 77: Espectro de R.M.N.-¹H de 247 en D.M.S.O.-d₆ (100,1 MHz)

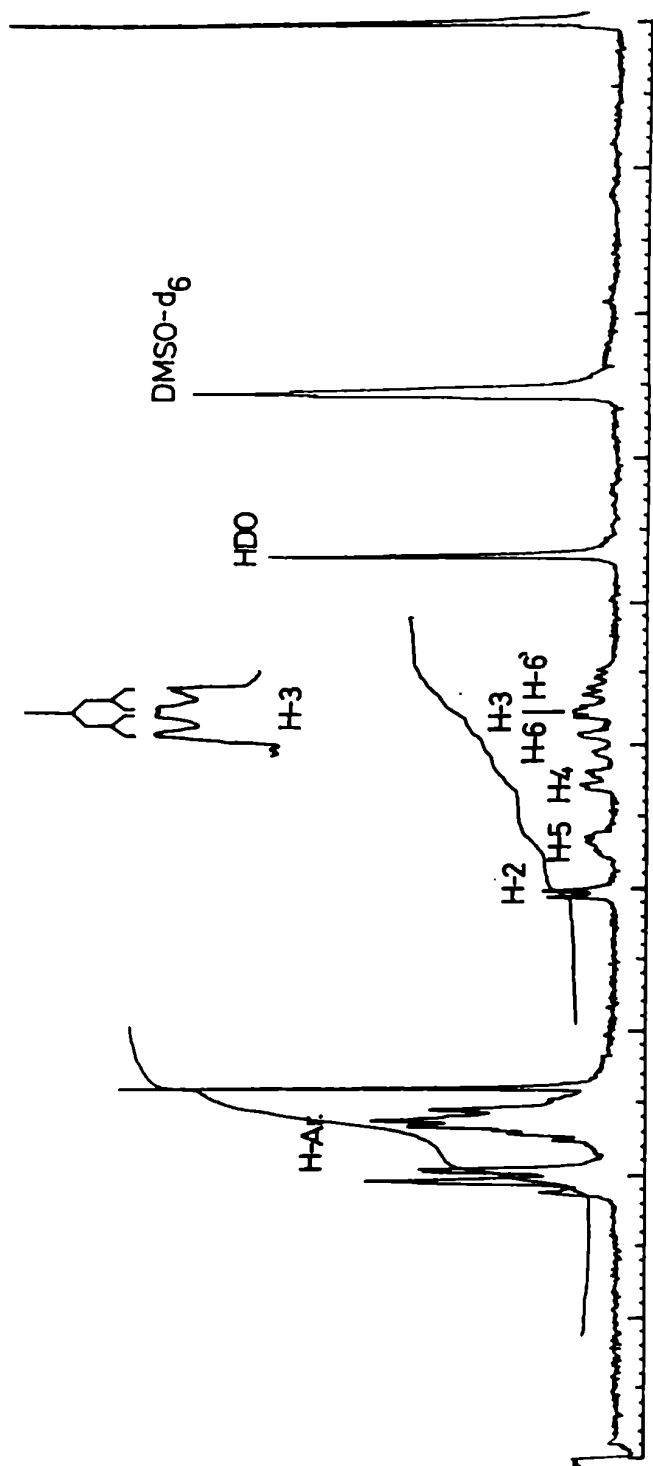
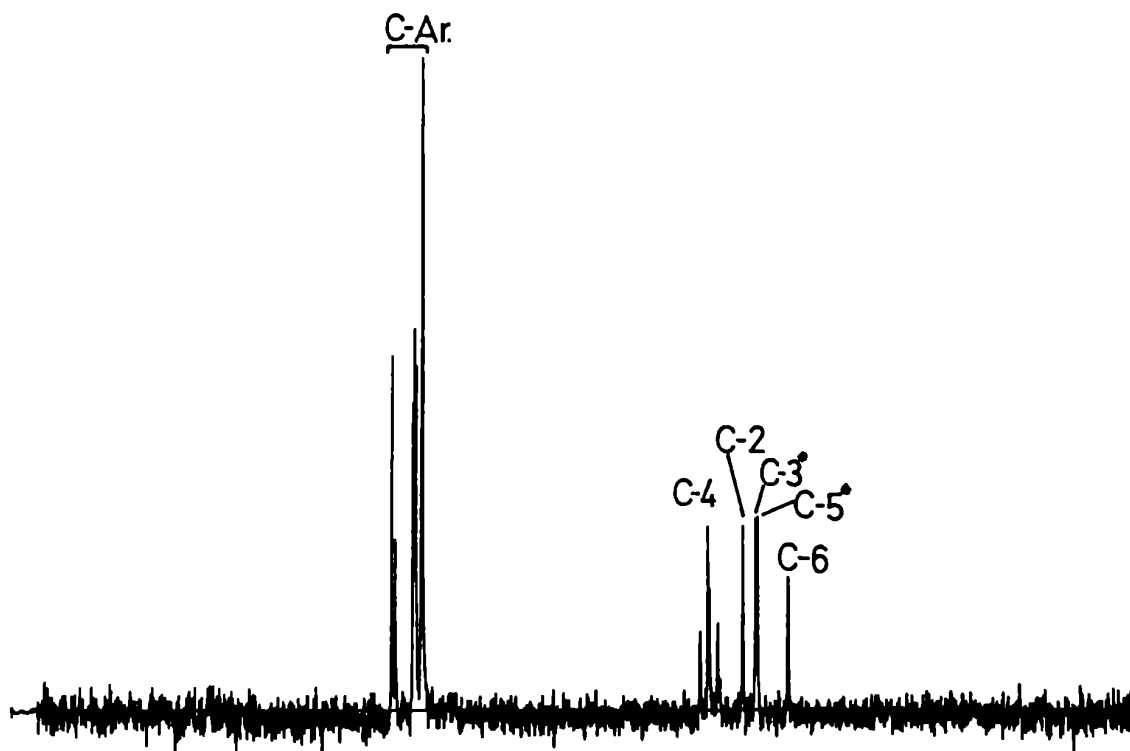


FIGURA 78: Espectro de R.M.N. ^1H de 247 en $\text{D.M.S.O.}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$ (100,1 MHz)

El espectro de R.M.N.- ^{13}C T.D. (Fig.79) presenta las siguientes señales: entre 133,8 y 128,0 ppm aparecen las señales correspondientes a los carbonos de los anillos aromáticos.



* Dichas asignaciones pueden intercambiarse

FIGURA 79: Espectro de R.M.N.- ^{13}C T.D. de 247 en Cl_3CD (20,0 MHz)

Las señales de los carbonos 2,3,4,5 y 6 se asignaron por comparación con las correspondientes señales de la 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (245) (Tabla 21). Para ello se tuvieron en cuenta los efectos de acilación de los distintos hidroxilos de un hidrato de carbono ya mencionados (sección V.1.2.3.-, pág.98).

Al comparar los espectros de la 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (245), cuyas asignaciones fueron hechas por irradiación selectiva (Fig.66,67 y 68) con la 2,5,6-tri-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (247) (Tabla 21) es de esperar que sólo los carbonos β vecinos al C-3 (C-2 y C-4) sufran variaciones sig

nificativas.

La señal a 62,7 ppm se asignó al C-6; la señal a 68,2 al C-5 y la señal a 77,1 ppm se asignó al C-4. En esta última se puede observar un desplazamiento de 1,8 ppm a campos más bajos, por la desbenzoilación en β . De las señales restantes, la que aparece a 70,8 ppm debe corresponder al C-2 pues es la que debe desplazarse a campos más bajos (1,5 ppm) al desbenzoilarse el C-3 vecino. Por lo tanto la señal a 68,5 ppm se asignó al C-3. Sin embargo debido a la proximidad de esta última señal con la de C-5 (68,2 ppm), dichas asignaciones podrían intercambiarse.

En las condiciones en que fue corrido el espectro no se observaron las señales correspondientes a los carbonos carbonílicos.

Los desplazamientos observados en los espectros de R.M.N.- ^{13}C (Tabla 21) están de acuerdo con los descriptos en literatura para casos análogos^{150,153}, y confirman que el hidroxilo de C-3 no se halla benzoilado, tal como se observó por R.M.N.- ^1H en los distintos solventes.

TABLA 21: Comparación de los espectros de R.M.N.- ^{13}C de los compuestos 245 y 247

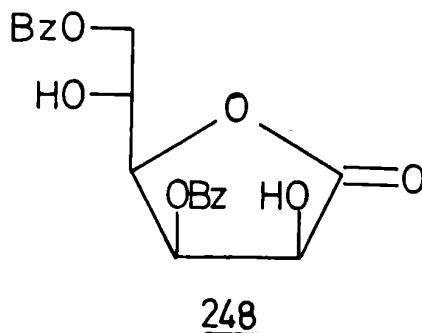
Compuesto	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<u>247</u>	70,8	68,5*	77,1	68,2*	62,7
<u>245</u>	69,3*	68,5*	75,3	67,9	62,6
$\delta(247) - \delta(245)$	1,5	0,0	1,8	0,3	0,1

* Dichas asignaciones pueden intercambiarse.

VI.2.2.5.2.- Obtención de 3,6-di-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (248)

La tercer fracción de la columna se eluyó con un solvente más polar (cloroformo:metanol 1:1). Se obtuvo así un jarabe que por cromatografía en placa delgada mostró ser una mezcla de productos, probablemente di y monobenzoilados de la D-manono-1,4-lacto

na. Por tratamiento de dicha mezcla con etanol cristalizó un producto que se caracterizó en base a estudios espectroscópicos como la 3,6-di-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (248) (p.f. 204-208° (etanol)). El rendimiento del producto fue del 4,6%. No se analizaron los demás compuestos, solubles en etanol.



El análisis elemental de C y H estaba de acuerdo con la estructura propuesta y el compuesto presentaba actividad óptica, $[\alpha]_D^{20} 8,7^\circ$ (c 1, acetona).

El espectro I.R. (Fig.80) muestra las siguientes bandas: a 3400 cm^{-1} la banda correspondiente al hidroxilo, a 1820 cm^{-1} la banda correspondiente al carbonilo de 1,4-lactona y a 1740 y 1700 cm^{-1} las bandas correspondientes a los carbonilos de los grupos benzoilo. La presencia de la banda de hidroxilo, indica que el compuesto se halla parcialmente benzoilado.

El espectro de R.M.N.- ^1H (Fig.81) presenta las siguientes señales: entre 8,2 y 7,3 ppm un multiplete que integra para 10 hidrógenos, correspondientes a los anillos aromáticos de los dos grupos benzoilo; a 6,05 ppm aparece un doblete asignado al H-3 con $J_{2,3} 5,0\text{ Hz}$ y $J_{3,4} 3,0\text{ Hz}$; a 5,30 ppm aparece una señal ancha que desaparece por deutерación, correspondiente a los hidrógenos de los hidroxilos; a 4,86 ppm un doblete asignado al H-2

con $J_{2,3}$ 5,0 Hz; entre 4,8 y 4,4 ppm aparece un multiplete complejo que integra para tres protones, correspondientes a los hidrógenos 4, 6 y 6'; finalmente a 4,2 ppm un multiplete no resuelto asignado al H-5.

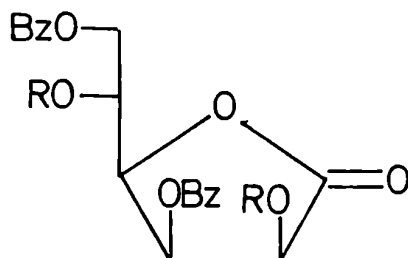
En base a estos datos se determinó la conformación preferencial de la 3,6-di-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (248) en solución como se discutirá más adelante (sección VI.2.2.8.-).

En este espectro se observa que dos de los cuatro hidroxilos de la D-manono-1,4-lactona (243) han sido benzoilados. Para determinar cuales son los que se hallan libres es de suma utilidad comparar con el espectro de R.M.N.- ^1H de la lactona totalmente benzoilada (245) (Tabla 22).

Todos los hidrógenos sufren desplazamientos a campos más altos debido a la ausencia de dos de los cuatro grupos benzoilo, con respecto a la lactona totalmente benzoilada (245). Los hidrógenos 2 y 5 son los que sufren los mayores desplazamientos a campos más altos al pasar de la 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (245) a la 3,6-di-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (248) con lo cual se confirma que los hidroxilos de C-2 y C-5 no se hallan benzoilados.

TABLA 22: Comparación de los espectros de R.M.N.- ^1H de las lactonas 245 y 248

Compuesto	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
<u>248</u>	4,86	6,05	4,80 a 4,40	4,20	4,80 a 4,40	4,80 a 4,40
<u>245</u>	6,17	6,28	5,28	5,92	5,08	4,71
$\delta(\underline{248}) - \delta(\underline{245})$	-1,31	-0,23	-0,48 a -0,88	-1,72	-0,68 a -0,28	-0,31 a 0,09



245, R=Bz

248, R=H

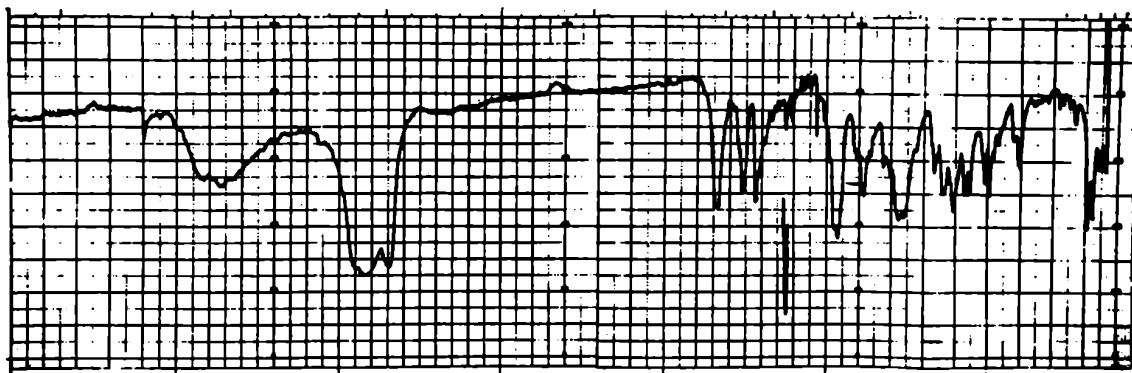


FIGURA 80: Espectro I.R. de 248

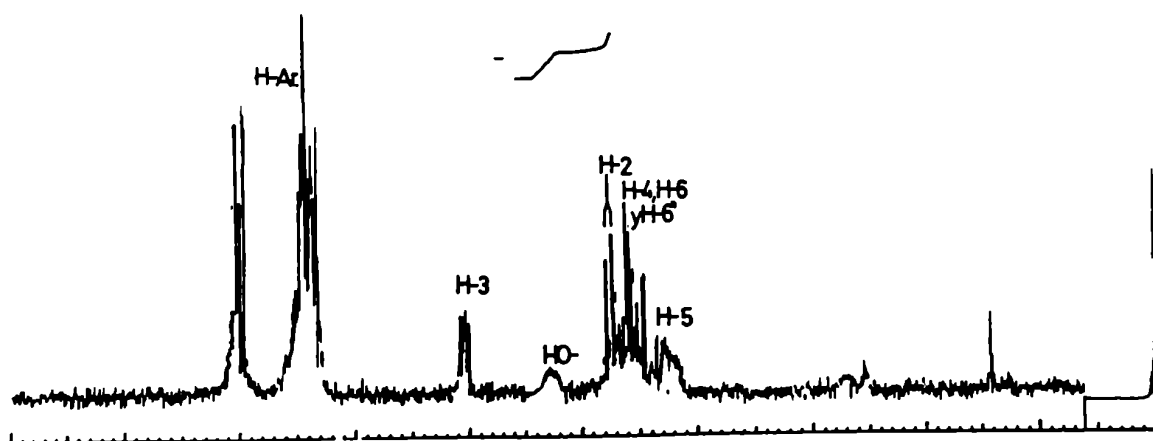


FIGURA 81: Espectro de R.M.N.-¹H de 248 en Cl₃CD (100,1 MHz)

El espectro de R.M.N.- ^{13}C T.D. (Fig.82) presenta las siguientes señales: a 175,8 ppm resuena la señal correspondiente al carbonilo de 1,4-lactona, mientras que a 166,9 y 165,6 ppm resuenan las dos señales correspondientes a los carbonilos de benzoilo.

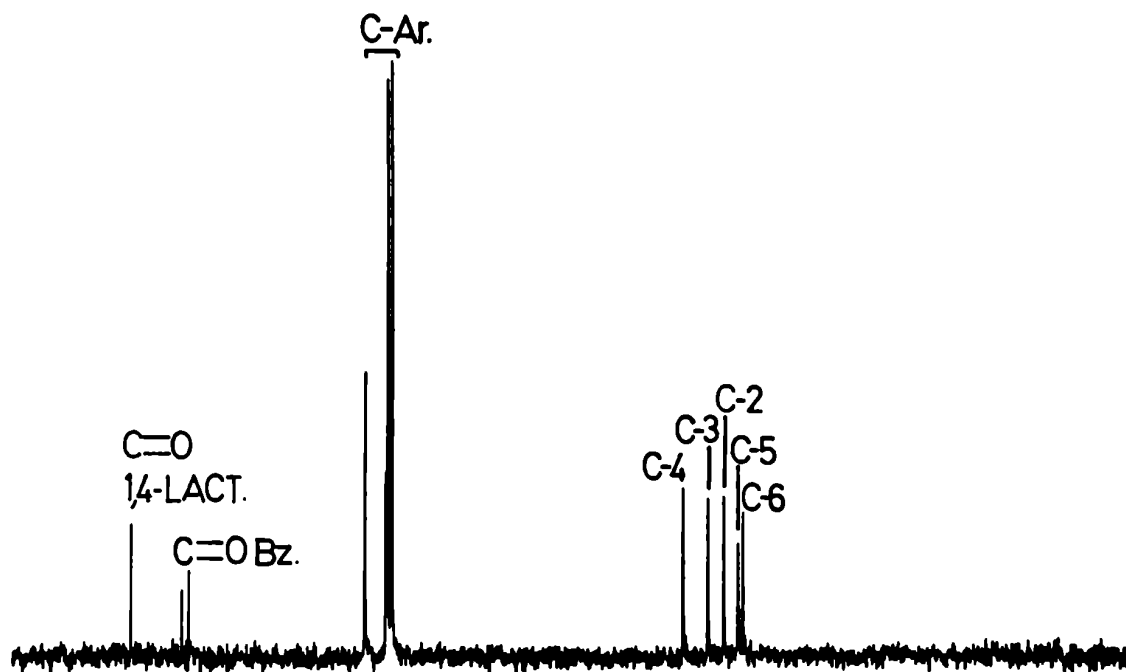


FIGURA 82: Espectro R.M.N.- ^{13}C T.D. de 248 en D.M.S.O.- d_6 (20,0 MHz)

Las señales de los carbonos 2,3,4,5 y 6 se asignaron por comparación con las correspondientes señales de la 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (245) (Tabla 23). Para ello se tuvieron en cuenta los efectos de acilación sobre los desplazamientos químicos en los espectros de R.M.N.- ^{13}C ya analizados en la sección V.1.2.3.- (pág.98).

Al pasar de la lactona totalmente benzoilada (245) a la 3,6-di-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (248) es de esperar que los carbonos 3,4 y 6 vecinos a los carbonos 2 y 5 sufran sensibles desplazamientos a campos más bajos. De esta forma la señal a 77,2 ppm se asignó al C-4 (1,9 ppm a campos más bajos que la del C-4 de la lactona 245); la señal a 72,8 ppm se asignó al C-3 (4,3 ppm a campos más bajos que la señal de C-3 de la lactona 245); la señal a 66,4 ppm se asignó al C-6 (3,8 ppm a campos más bajos que la señal de C-6 de la lactona 245); la señal a 69,9 ppm se asignó al C-2 (0,6 ppm a campos más bajos que el C-2 de la lactona 245) y finalmente la señal a 67,3 ppm se asignó al C-5 (0,6 ppm a campos más altos que el C-5 de la lactona 245)

TABLA 23: Comparación de los espectros de R.M.N.-¹³C de las lactonas 245 y 248

Compuesto	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<u>248</u>	69,9	72,8	77,2	67,3	66,4
<u>245</u>	69,3*	68,5*	75,3	67,9	62,6
$\delta(248) - \delta(245)$	0,6	4,3	1,9	-0,6	3,8

* Dichas asignaciones pueden intercambiarse

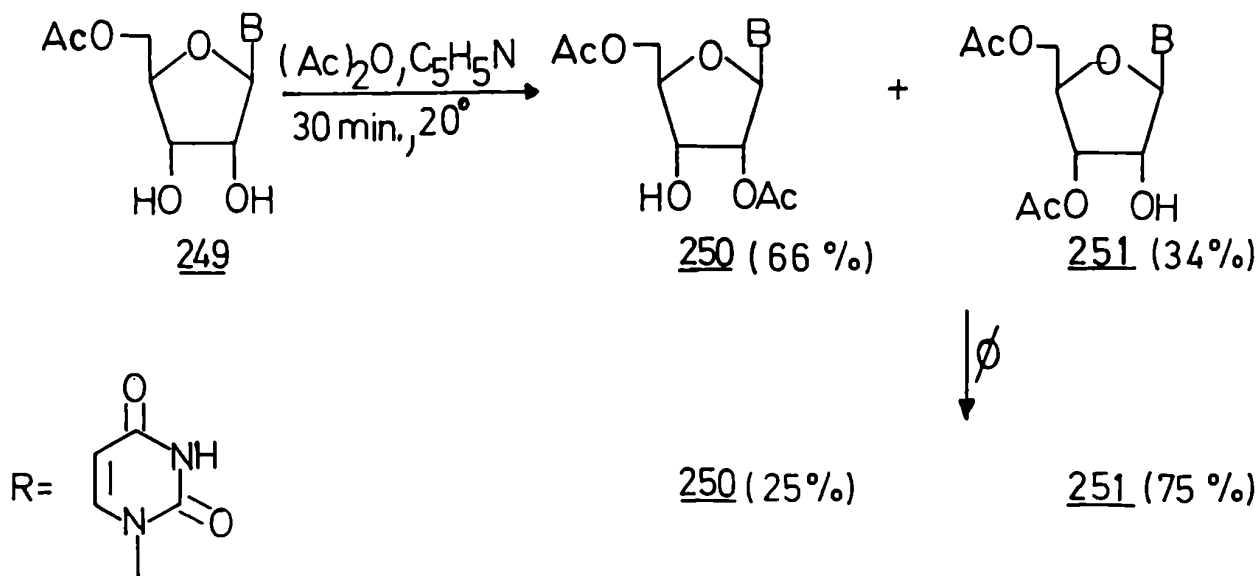
Si bien los solventes en que se han corrido ambos espectros son diferentes (D.M.S.O. para la lactona 248 y Cl₃CD para la lactona 245), dado que el efecto de solvente en este caso es mucho menor que los efectos estéricos de acilación, las comparaciones siguen siendo válidas.

La obtención de la 3,6-di-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (248) no es contradictoria con el hecho de que el hidroxilo de C-3 sea el menos reactivo, ya que este compuesto fue cristalizado con muy bajo rendimiento (4,6%) de una mezcla de productos mono y dibenzoilados, que muestran una movilidad similar por cromatografía en placa delgada

VI.2.2.5.3.- Factores que influyen en la reactividad relativa de los distintos hidroxilos de la D-manono-1,4-lactona (243)

El hecho de haber obtenido como producto principal en la benzoilación parcial de la D-manono-1,4-lactona (243), la 2,5,6-tri-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (247) indica que el hidroxilo de C-3 es el menos reactivo.

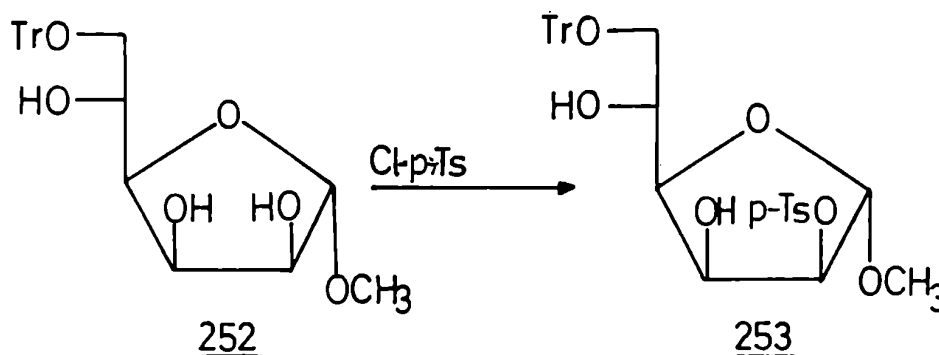
Para comparar la reactividad relativa de los distintos hidroxilos consideramos condiciones de control cinético, ya que en algunos casos bajo control termodinámico se obtienen otros productos. Por ejemplo: por acetilación parcial de la 5'-O-acetiluridina (249) en piridina, con un equivalente de anhídrido acético durante 30 minutos a 20° (control cinético), se obtuvo una mezcla 2:1 de 2', 5' (250) y 3', 5' (251)-di-O-acetiluridina. Cuando esta mezcla se reflujo en piridina anhidra durante 1 hora (control termodinámico) se obtuvo una mezcla 1:3 de 2', 5' (250) y 3', 5' (251)-di-O-acetiluridina¹⁸⁴



Por lo tanto, si bien el hidroxilo de C-2 es más reactivo que el de C-3, no conduce al producto más estable.

Las condiciones utilizadas en nuestro caso (2 horas en piridina a temperatura ambiente) son de control cinético, por lo tanto el o los productos obtenidos son índice elocuente de la reactividad de los distintos hidroxilos.

Los hidroxilos primarios son en general más reactivos que los secundarios frente a las acilaciones, tanto en piranosas como en furanosas, por una simple cuestión estérica^{173,174}. En las furanosas, entre los hidroxilos secundarios, generalmente el hidroxilo de C-2 es el más reactivo¹⁷⁴. Por ejemplo: la p-toluen-sulfonilación selectiva de metil 6-O-tritil- α -D-manofuranósido (252) dio un 84% del 2-p-toluensulfonato (253)¹⁸⁵



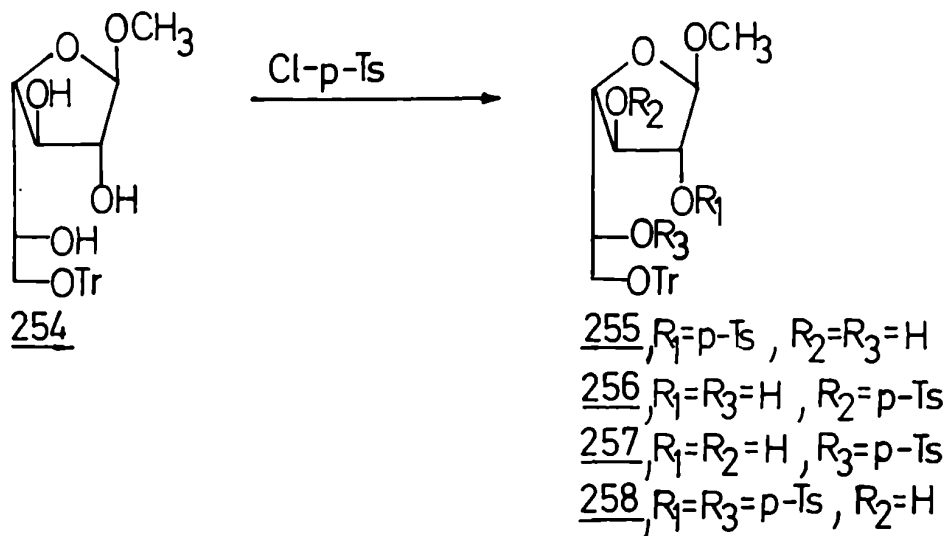
Se da este ejemplo pues la configuración relativa de los carbonos 2,3,4 y 5 del compuesto 252 es la misma que en la D-mano-no-1,4-lactona (243).

Algunos autores atribuyen esta mayor reactividad del hidroxilo de C-2 a su proximidad al centro anomérico. Sin embargo, si se tienen en cuenta factores eléctricos, la proximidad a dicho centro atractor de electrones debería disminuir la nucleofilicidad del hidroxilo de C-2¹⁸⁶.

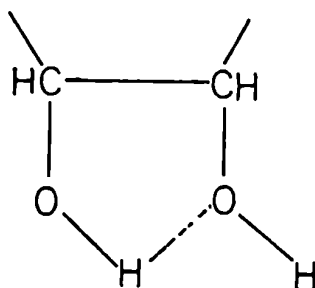
Otro factor importante en la selectividad, parece ser

la relación 1,2-cis entre hidroxilos vecinos, como la existente entre los hidroxilos de C-2 y C-3 en los dos casos mencionados (249 y 252).

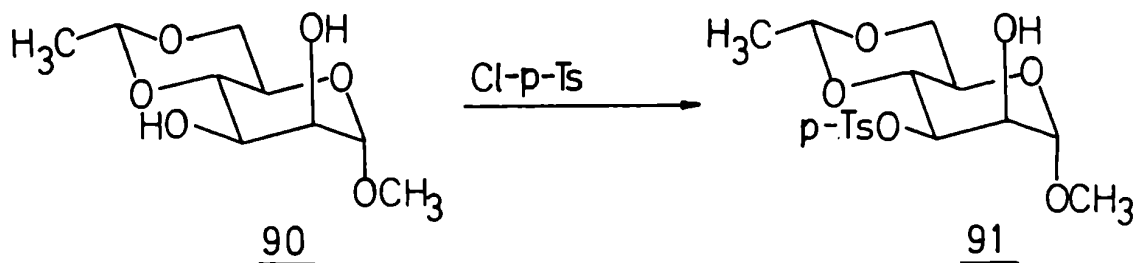
Cuando se trató la metil 6-0-tritil- β -D-galactofuranosa (254) con cloruro de p-toluensulfonilo se obtuvo una mezcla de 2 (255), 3 (256), 5 (257) monoésteres y 2,5-diéster (258) en una relación 6:5:9:8¹⁸⁷. Esta pérdida de la selectividad se puede deber a la ausencia de una relación 2,3-cis entre los hidroxilos.



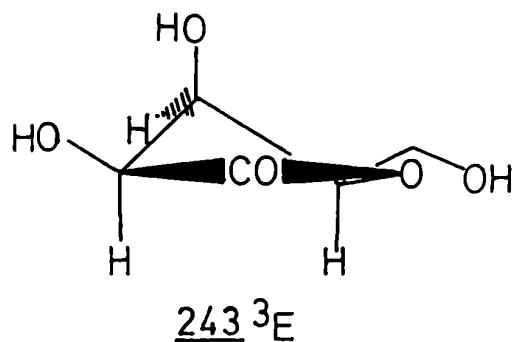
La mayor selectividad observada cuando la relación de los hidroxilos es cis probablemente se deba a una unión puente hidrógeno intramolecular que haría que uno de dichos hidroxilos vecinales sea más nucleófilo¹⁷⁴.



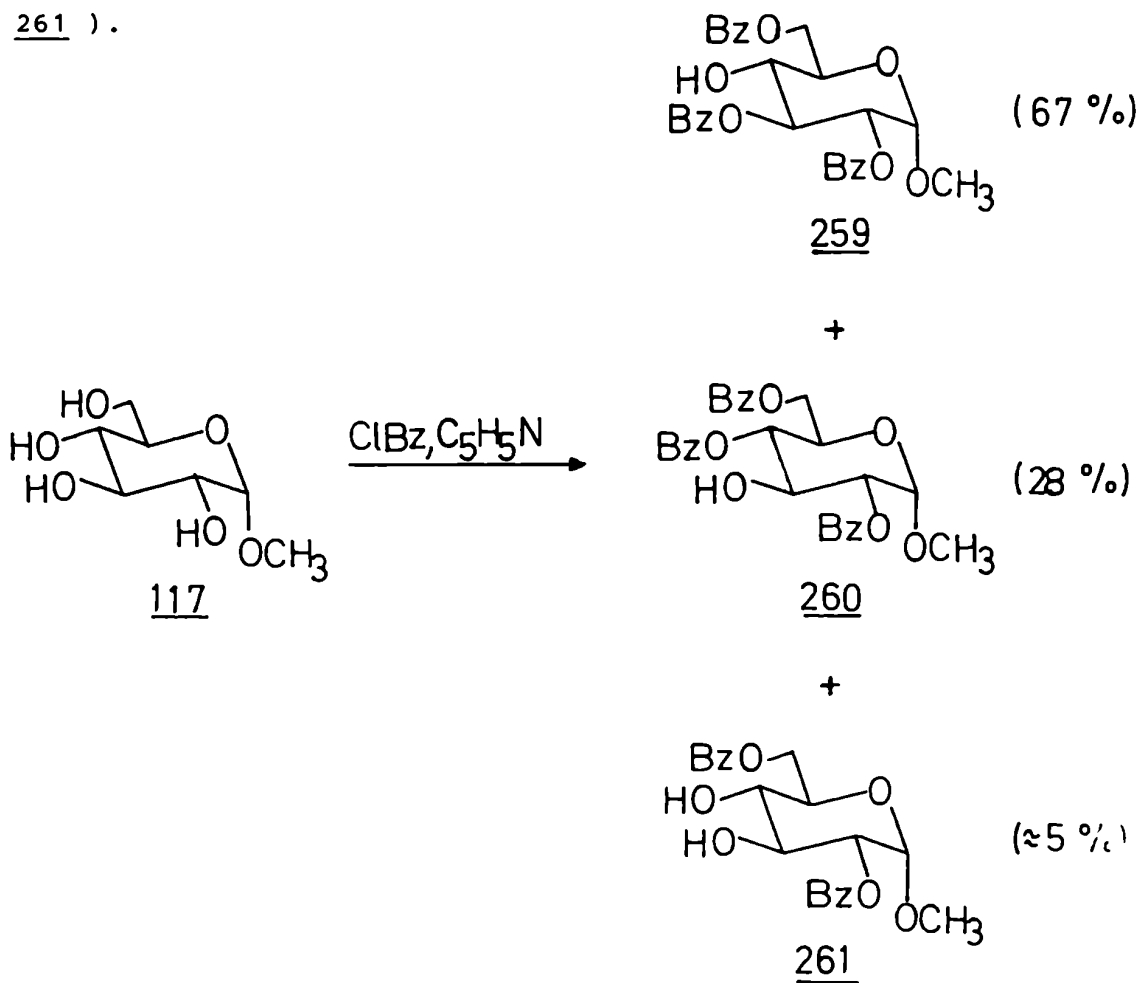
En el caso de la D-manono-1,4-lactona (243) existe un factor adicional para que el hidroxilo de C-2 sea el más reactivo, y es el factor estérico. Es bien sabido que en general los hidroxilos ecuatoriales se esterifican más rápidamente que los análogos axiales⁶⁵. Por ejemplo: cuando se trató el metil 4,6-O-etilidén-D-manopiranosido (90) con un equivalente de cloruro de p-toluen sulfonilo, se obtuvo con preferencia el derivado sulfonado en el hidroxilo ecuatorial⁶⁵.



En la conformación preferencial de la D-manono-1,4-lactona (243) en piridina (³E)¹⁸⁸, el hidroxilo de C-3 se halla en posición quasi-axial estéricamente desfavorecida para un ataque nucleófilo.



Por otra parte se observa que en general en las hexopiranosas, el hidroxilo de C-4 es el menos nucleófilo, esto se explicó en base a las interacciones oblicuas con los sustituyentes de C-3 y C-5¹⁸⁶. Por ejemplo: por benzoilación selectiva del metil α -D-glucopiranosido (117) se obtiene como producto mayoritario el 2,3,6-tri-O-benzoato (259) (67%), luego el 2,4,6-tri-O-benzoato (260) (28%) y una baja proporción del 2,6-di-O-benzoato (261).



Esto indica un orden de reactividad $6\text{-OH} > 2\text{-OH} > 3\text{-OH} > 4\text{-OH}$. El hidroxilo de C-6 es el más reactivo por ser primario. El hidroxilo de C-2 tiene dos interacciones oblicuas, con el hidroxilo de C-3 y el O-metilo de C-1, mientras que el hidroxilo de C-3 también tiene dos interacciones oblicuas, una con el hidroxilo de C-2 y otra con el hidroxilo de C-4. Pero aparentemente el hidroxilo de C-2 se ve más favorecido por su cercanía al centro anomérico. Finalmente el hidroxilo de C-4 es el más impedido pues tiene una interacción oblicua con el hidroxilo de C-3 y otra con el voluminoso grupo hidroximetilo de C-5.

En la conformación ³E ya vista para la D-manono-1,4-lactona (243) el hidroxilo axial de C-3 posee interacciones del tipo oblicuas con el hidroxilo de C-2 y la cadena lateral de C-4 que hacen que sea menos reactivo frente a la esterificación.

De esta forma se justifica la baja reactividad del hidroxilo de C-3 y el producto mayoritario obtenido por benzoilación parcial.

La validez de estos argumentos quedó demostrada cuando al benzoilar selectivamente la L-ramnono-1,4-lactona (4) se obtuvo como producto principal la 2,5-di-O-benzoil-L-ramnono-1,4-lactona (262)¹⁸⁹. Este resultado ratifica que en las 1,4-lactonas con configuración mano el hidroxilo de C-3 es el menos reactivo frente a la benzoilación.

La obtención de la 2,5,6-tri-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (247) como producto principal y con buen rendimiento nos da un intermediario útil para la síntesis de monometiléteres de la manosa. En este caso en particular se podría llegar a obtener la 3-O-metil-D-manosa en sólo tres pasos: metilación del hidroxilo de C-3, reducción selectiva del carbonilo de la 1,4-lactona con disiamilborano y finalmente desacilación en medio básico. Este azúcar monometilado se ha encontrado como componente de polisacáridos y lipopolisacáridos ⁵⁶⁻⁵⁸ .

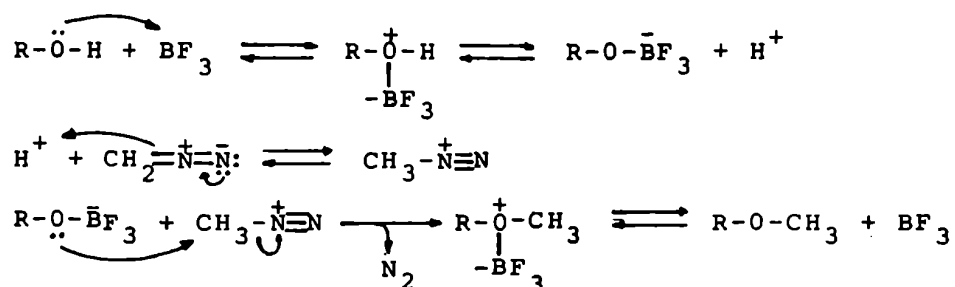
VI.2.2.6.- Metilación de 2,5,6-tri-0-benzoil-D-manono-1,4-lactona
(247)

VI.2.2.6.1.- Metilación con diazometano y trifluoruro de boro-eterato

Los primeros estudios de metilación de la 2,5,6-tri-0-benzoil-D-manono-1,4-lactona (247) se llevaron a cabo con diazometano y trifluoruro de boro-eterato, condiciones en las que no se observa migración de grupos acilo⁷⁵.

La reacción se siguió por cromatografía en placa delgada observándose sólo una muy baja proporción del producto metilado, por lo que la reacción carecía de valor sintético.

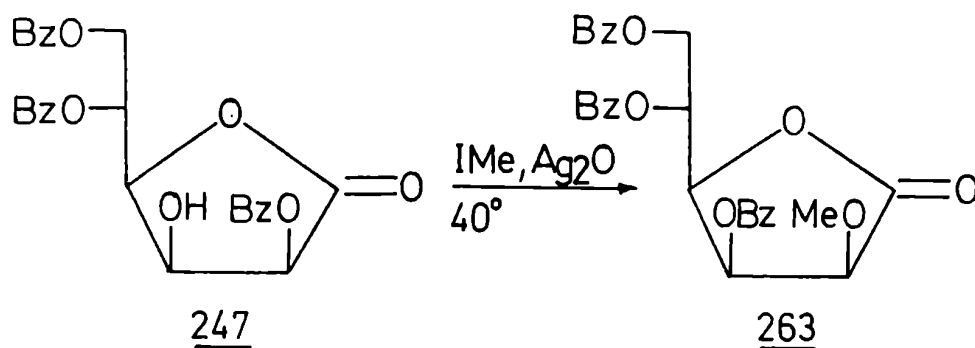
La falta de reactividad del hidroxilo de C-3 frente a la metilación con diazometano y trifluoruro de boro-eterato puede explicarse por su baja acidez y por su impedimento estérico, teniendo en cuenta el mecanismo de reacción:



VI.2.2.6.2.- Metilación con ioduro de metilo y óxido de plata.
Obtención de 3,5,6-tri-0-benzoil-2-0-metil-D-manono-1,4-lactona (263).

Se procedió entonces a metilar con ioduro de metilo-óxido de plata (Purdie) para favorecer la abstracción del protón del hidroxilo. Aunque en el medio básico de la reacción son frecuentes las migraciones de grupos acilo^{173,174}, se utilizó este método para confirmar si la migración era selectiva y permitía obtener uno de los productos monometilados con buen rendimiento.

Por cromatografía en columna de sílica gel-H se aisló un compuesto puro que se caracterizó en base a datos espectroscópicos como la 3,5,6-tri-O-benzoil-2-O-metil-D-manono-1,4-lactona (263). El rendimiento de la reacción fue del 86%.



El análisis elemental de C y H estaba de acuerdo con la estructura propuesta y el compuesto presentaba actividad óptica, $[\alpha]_D^{20} -97,8^\circ$ (c 1, cloroformo).

El espectro I.R. (Fig.83) muestra las siguientes bandas de absorción: a 1800 cm^{-1} la banda correspondiente al carbonilo de 1,4-lactona y a 1720 cm^{-1} la banda correspondiente a los carbonilos de los benzoilos. La desaparición de la banda de hidroxilo confirma que la metilación ha sido total.

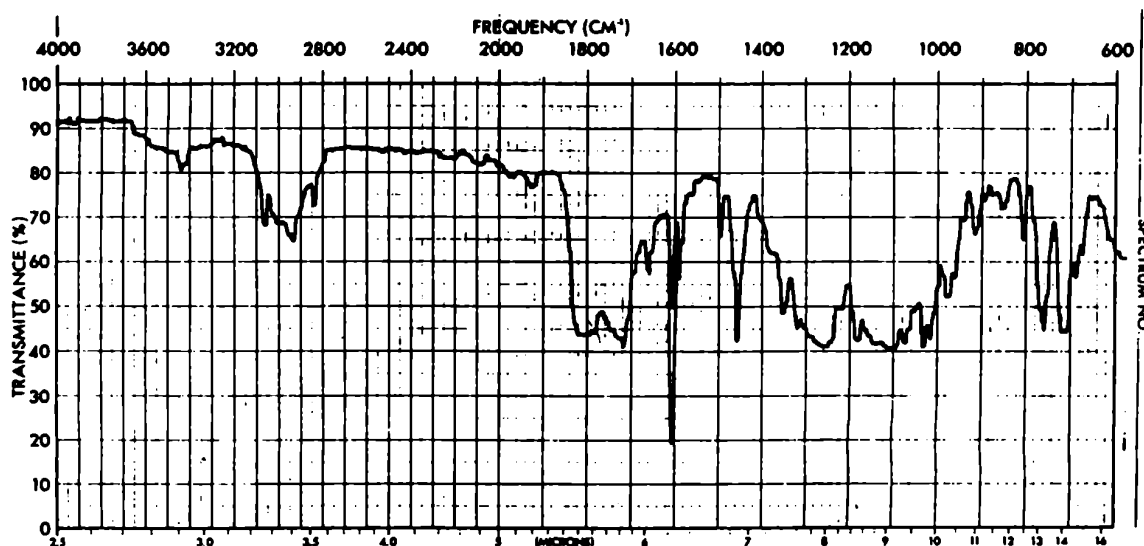


FIGURA 83: Espectro I.R. de 263

El espectro de R.M.N.-¹H (Fig.84) presenta las siguientes señales: entre 8,2 y 7,2 ppm un multiplete que integra para 15 hidrógenos, correspondientes a los anillos aromáticos de los tres grupos benzoilo; a 6,19 ppm un doble doblete asignado al H-3 con $J_{2,3}$ 5,0 Hz y $J_{3,4}$ 3,5 Hz; a 5,80 ppm un octete asignado al H-5 con $J_{4,5}$ 9,0 Hz, $J_{5,6}$ 3,0 Hz y $J_{5,6'}$ 5,0 Hz; a 5,05 ppm un doble doblete asignado al H-4, que aparece superpuesto con el doble doblete de H-6, con $J_{3,4}$ 3,5 Hz y $J_{4,5}$ 9,0 Hz; a 5,0 ppm un doble doblete asignado al H-6 con $J_{5,6}$ 3,0 Hz y $J_{6,6'}$ 13,0 Hz; a 4,67 ppm un doble doblete asignado al H-6' con $J_{5,6'}$ 5,0 Hz y $J_{6,6'}$ 13,0 Hz; a 4,35 ppm un doblete asignado al H-2 con $J_{2,3}$ 5,0 Hz y finalmente a 3,60 ppm un singulete que integra para tres protones correspondientes a los hidrógenos metílicos.

En base a estos datos se determinó la conformación preferencial de la 3,5,6-tri-0-benzoil-2-0-metil-D-manono-1,4-lactona (263) en solución como se discutirá más adelante (sección VI.2.2.8.-)

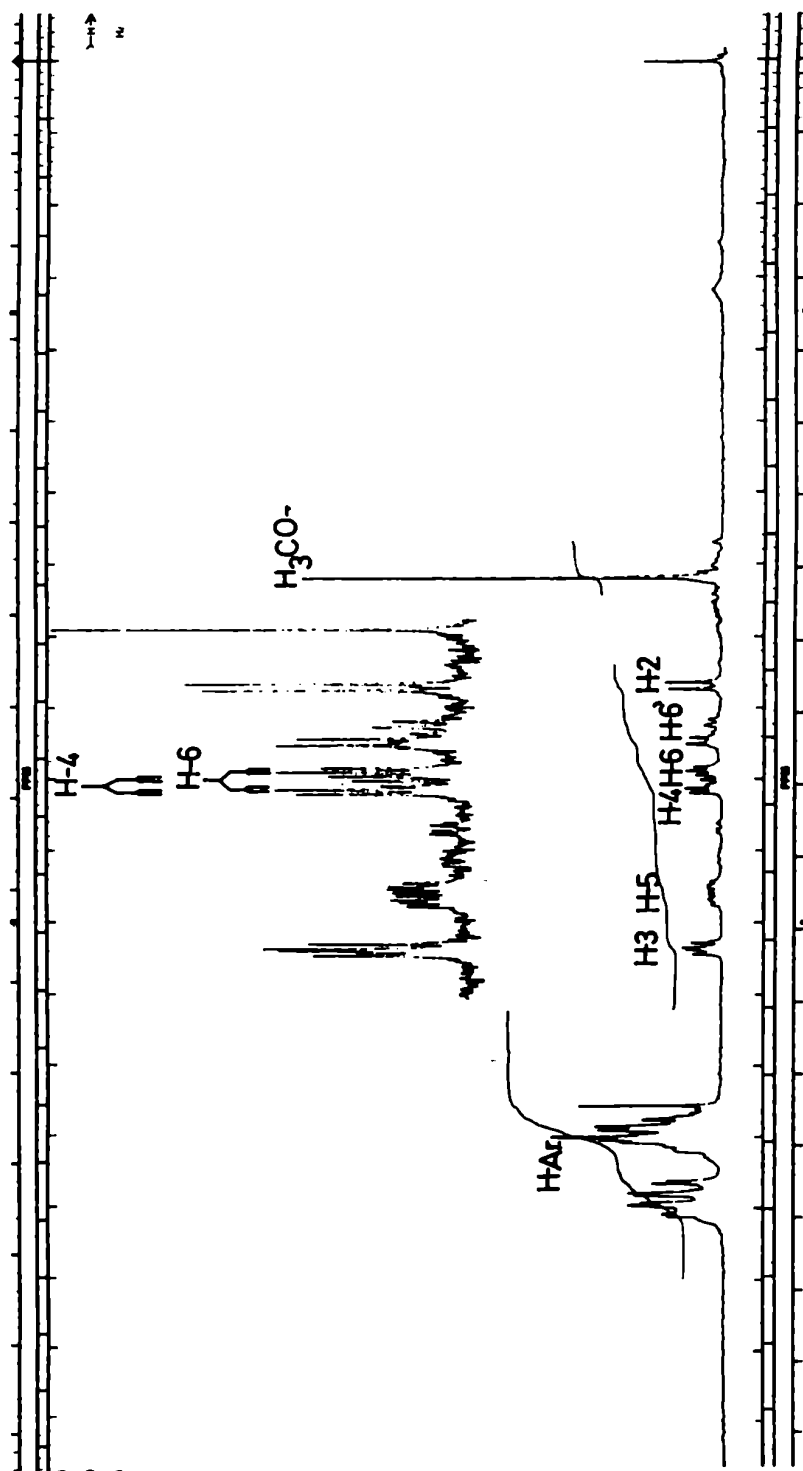
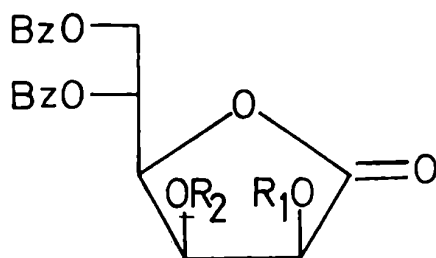


FIGURA 84: Espectro de R.M.N. - ^1H de 263 en Cl_3CD (100,1 MHz)

En la tabla 24 se comparan los espectros de R.M.N.-¹H de la 3,5,6-tri-O-benzoil-2-O-metil-D-manono-1,4-lactona (263) y la 2,5,6-tri-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (247) de partida. Se observa que el producto de metilación (263) sufre un desplazamiento del H-2 en 1,39 ppm a campos más altos, mientras que el H-3 sufre un sensible desplazamiento a campos más bajos. Esta simultánea protección del H-2 y desprotección del H-3 indica claramente que ha ocurrido una migración del grupo benzoilo del hidroxilo de C-2 al hidroxilo de C-3, y luego la metilación de OH-2. Los demás hidrógenos prácticamente no sufren alteración.

TABLA 24: Comparación de los espectros de R.M.N.-¹H de los compuestos 247 y 263

Compuesto	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
<u>263</u>	4,35	6,19	5,05	5,80	5,00	4,67
<u>247</u>	5,74	4,6-5,1	4,6-5,1	5,76	4,6-5,1	4,6-5,1



263, R₁=CH₃, R₂=Bz
247, R₁=Bz, R₂=H

El espectro de R.M.N.-¹³C T.D. (Fig.85) presenta las siguientes señales: a 170,9 ppm la señal correspondiente al carbono carbonílico de la 1,4-lactona; a 165,7, 164,8 y 164,6 ppm las señales correspondientes a los carbonos carbonílicos de los grupos benzoilo. Entre 133,5 y 128,3 ppm aparecen las señales correspon-

dientes a los carbonos de los anillos aromáticos

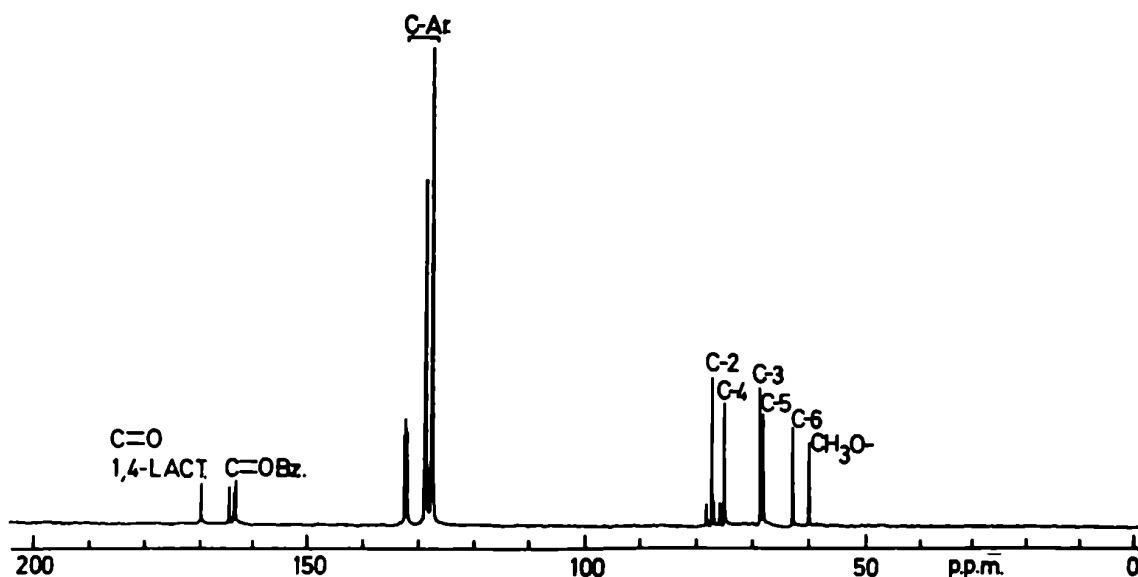


FIGURA 85: Espectro de R.M.N. - ^{13}C T.D. de 263 en Cl_3CD (25,2 MHz)

Las señales de los carbonos 2,3,4,5 y 6 fueron asignadas por irradiación selectiva (D.F.U.) (Fig.86). Por irradiación selectiva a 4,35 ppm (H-2) se observó un singulete a 77,3 ppm correspondiente al C-2 (Fig.86 B); por irradiación a 6,19 ppm (H-3) se observó un singulete a 68,5 ppm correspondiente al C-3 (Fig.86 A), en esta última irradiación se observa que la señal a 68,1 ppm aparece con una constante de acoplamiento residual (J_R) muy pequeña, casi como un singulete, dicha señal se asignó al C-5 pues el H-5 resuena a una frecuencia (5,80 ppm) cercana a la utilizada en esta última irradiación (6,19 ppm). La señal a 75,0 ppm fue asignada al C-4; la señal a 62,7 ppm al C-6 y finalmente a 59,3 ppm se asignó el carbono metílico del éter

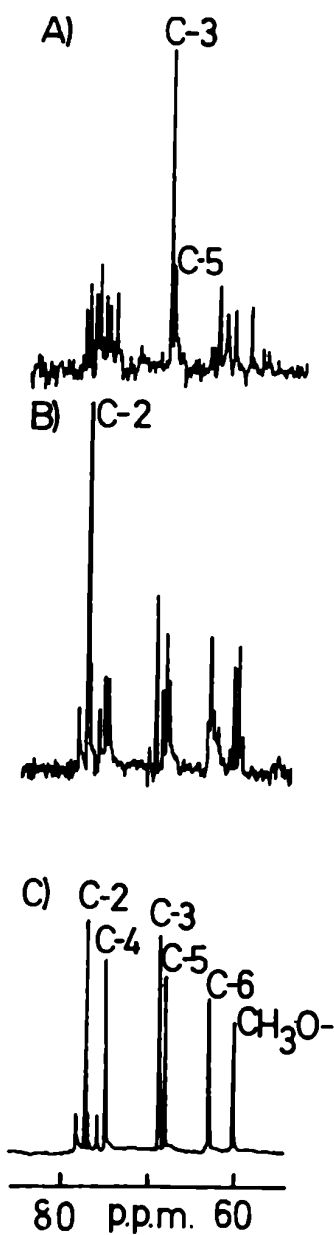
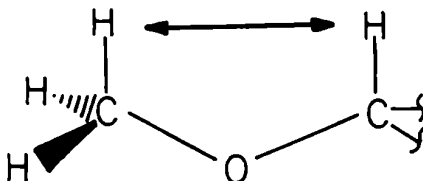


FIGURA 86: Asignación de las señales de C-2 y C-3 de 263 por irradiación selectiva (D.F.U.). A.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 6,19 ppm (H-3) en cloroformo-d (25,2 MHz). B.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 4,35 ppm (H-2) en cloroformo-d (25,2 MHz). C.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 T.D. en cloroformo-d (25,2 MHz)

En la tabla 25 se comparan los espectros de R.M.N.- ^{13}C de la 3,5,6-tri-0-benzoil-2-0-metil-D-manono-1,4-lactona (263) y la 2,5,6-tri-0-benzoil-D-manono-1,4-lactona de partida (247). Se observa que el producto de metilación sufre un desplazamiento del C-2 de 6,5 ppm a campos más bajos. Este desplazamiento es el que se observa normalmente al reemplazar el hidrógeno de un hidroxilo o el grupo acilo de un éster por un grupo metilo (entre 7-11 ppm a campos más bajos^{145,146,190}). Este desplazamiento a campos más bajos se explica teniendo en cuenta las nuevas interacciones 1,3-sin (sección V.1.1.-, pág.92) que se originan entre los hidrógenos del grupo metilo y el hidrógeno unido directamente al carbono 0-metilado



Se confirma así que el hidroxilo de C-2 se halla metilado. El C-3 no sufre modificación debido probablemente a una compensación de factores eléctricos y estéricos. El carbono 4 sufre un desplazamiento de 2,1 ppm a campos más altos debido al nuevo grupo benzoilo en C-3 que produce el ya estudiado efecto de desplazamiento de los carbonos β entre 1,7 y 3,0 ppm a campos más altos (sección V.1.2.3.-, pág.98). Esto último confirma también la migración del benzoilo del hidroxilo de C-2 al hidroxilo de C-3 ocurrida durante la metilación. Los carbonos 5 y 6 como era de esperarse no sufren prácticamente ninguna modificación.

TABLA 25: Comparación de los espectros de R.M.N. - ^{13}C de los compuestos 247 y 263.

Compuesto	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<u>263</u>	77,3	68,5	75,0	68,1	62,7
<u>247</u>	70,8	68,5*	77,1	68,2*	62,7
$\delta(\underline{263}) - \delta(\underline{247})$	6,5	0,0	-2,1	-0,1	0,0

* Dichas asignaciones pueden ser intercambiadas.

VI.2.2.6.3.- Migración de benzoilo en la metilación de 2,5,6-tri-0-benzoil-D-manono-1,4-lactona (247)

La obtención de la 3,5,6-tri-0-benzoil-2-0-metil-D-manono-1,4-lactona (263) por metilación con ioduro de metilo-óxido de plata (Purdie) de la 2,5,6-tri-0-benzoil-D-manono-1,4-lactona (247) se explica por una migración en medio básico de un grupo benzoilo del OH-2 al OH-3 y posterior metilación del OH-2 de acuerdo al mecanismo de la figura 87.

El primer paso sería la abstracción del hidrógeno hidroxílico de C-3 por la base del medio para formar el correspondiente anión (265). Esta reacción es reversible pero está más desplazada hacia el producto de partida (247) por la poca acidez de dicho hidrógeno. Este anión formado inicialmente puede, además de protonarse para dar el producto original (247), reaccionar con el grupo benzoilo vecino de C-2 para formar el ortobenzoato correspondiente (266), o bien reaccionar con ioduro de metilo, en una reacción de tipo SN_2 , para dar el derivado metilado en O-3 (264). El hecho de que no se haya detectado dicho producto indica que este último paso prácticamente no ocurre, debido probablemente al gran impedimento estérico de dicho anión para una reacción del tipo SN_2 . El ortobenzoato intermedio (266) puede abrirse dando el anión inicial (265) o bien dando el anión en O-2 (267). Es difícil predecir cual de los dos aniones será el más estable, pues si bien el anión de O-3 (265) es menos estable desde el punto

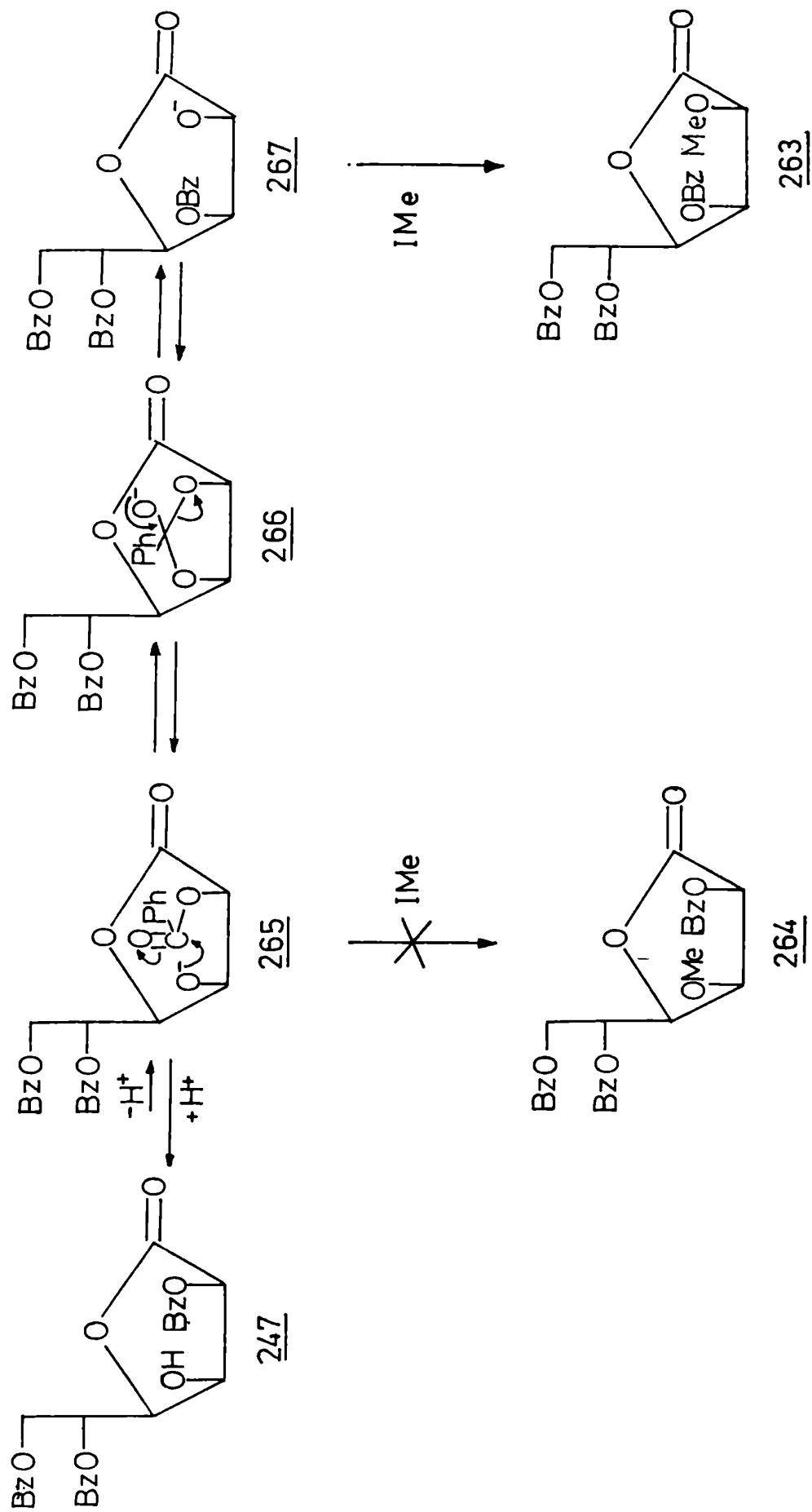
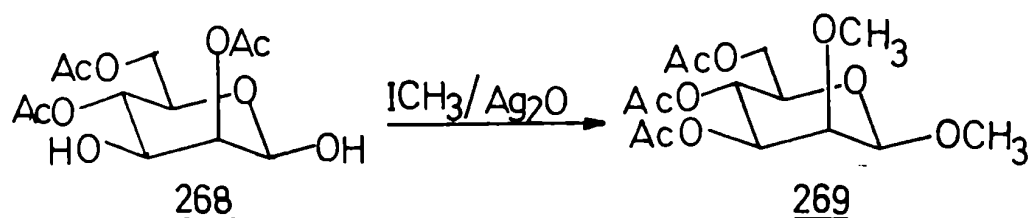


FIGURA 87: Mecanismo de migración de benzoato y metilación del compuesto 247

de vista eléctrico (pues el OH-2 es más ácido que el OH-3 por la cercanía del primero al carbonilo de la lactona fuertemente atra_ctor de electrones), sería más estable desde el punto de vista es_térico pues el grupo benzoilo y la cadena lateral de C-4 se hallan lo más alejados posible en el espacio, mientras que en el anión 267 se encuentran vecinos. Aparentemente la estabilidad de ambos aniones sería similar. No obstante, el que posee la carga en O-2 (267) puede reaccionar rápidamente con yoduro de metilo, pues dicho oxígeno está mucho menos impedido que el O-3, dando el 2-O-metil derivado (263). Esta última reacción, netamente desplazada hacia la formación del producto final, sería la causante del desplazamiento total de los equilibrios hacia la formación de la 3,5,6-tri-O-benzoil-2-O-metil-D-manono-1,4-lactona (263).

Las migraciones de grupos acilo en las metilaciones con yoduro de metilo-óxido de plata son muy comunes y al igual que lo observado en nuestro caso y en presencia o no de factores estéricos, las migraciones de grupo acilo ocurren normalmente de O-2 a O-3. Por ejemplo: por metilación de la 2,4,6-tri-O-acetil-β-D-manopiranososa (268) por Purdie se obtuvo el metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-O-metil-β-D-manopiranosido (269) como producto más importante¹⁹¹



La reducción de 3,5,6-tri-O-benzoil-2-O-metil-D-manono-1,4-lactona (263) con disiamilborano, por una secuencia análoga a la planteada para obtener 3-O-metil-D-manosa (sección VI.2.2.5.3.-, pág.197), conduciría a la 2-O-metil-D-manosa (81) (Fig. 88).

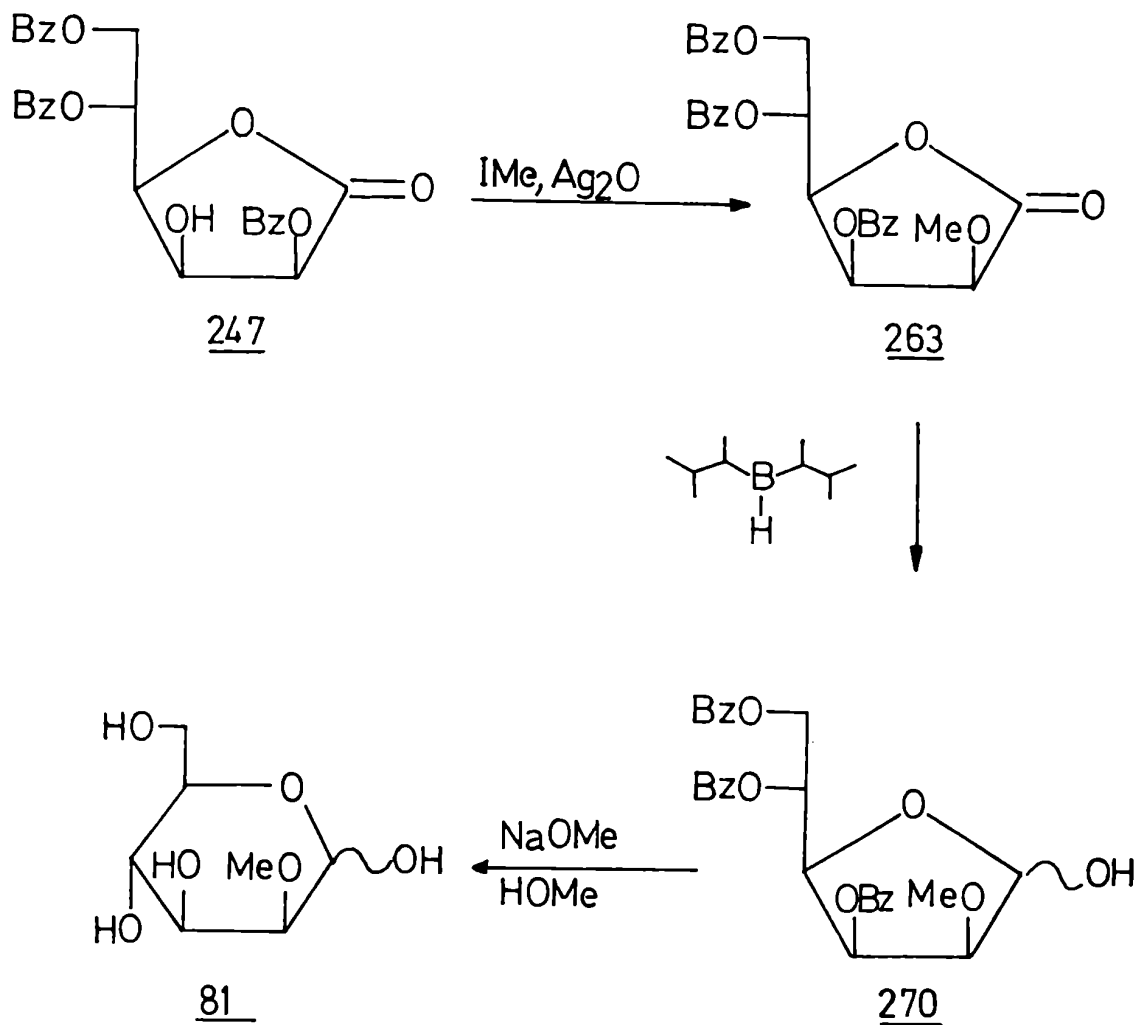


FIGURA 88: Obtención de 2-O-metil-D-manosa (81) a partir de 2,5,6-tri-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (247)

VI.2.2.7.- Reducción y desbenzoilación de 3,5,6-tri-O-benzoil-2-O-metil-D-manono-1,4-lactona (263). Obtención de 2-O-metil-D-manosa (81)

La reducción se llevó a cabo tratando la 3,5,6-tri-O-benzoil-2-O-metil-D-manono-1,4-lactona (263) con una solución 2 M de disiamilborano en T.H.F. Luego de 20 horas a temperatura ambiente se obtuvo un producto principal, de menor movilidad en cromatografía en placa delgada, que sin purificar se utilizó en el paso siguiente.

La desbenzoilación se llevó a cabo con una solución 0,5 N de metóxido de sodio en metanol y cloroformo a 0°. El curso de la reacción se siguió por cromatografía en placa delgada hasta desaparición total del producto de partida (1 hora). Se obtuvo un jarabe cromatográficamente puro que cristalizó muy lentamente de etanol y se caracterizó en base a sus constantes físicas, y por comparación con una muestra auténtica, como la 2-O-metil-D-manosa (81) ya descripta en literatura^{63,65,70,73}.

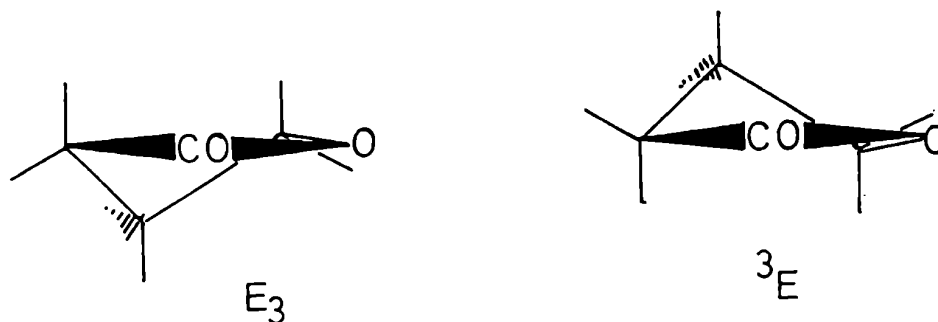
El rendimiento obtenido de la 2-O-metil-D-manosa (81) fue del 48% a partir de la 3,5,6-tri-O-benzoil-2-O-metil-D-manono-1,4-lactona (263) y del 24,7% a partir de la D-manono-1,4-lactona (243)

VI.2.2.8.- Conformación de las 1,4-lactonas 245, 247, 248 y 263 en solución

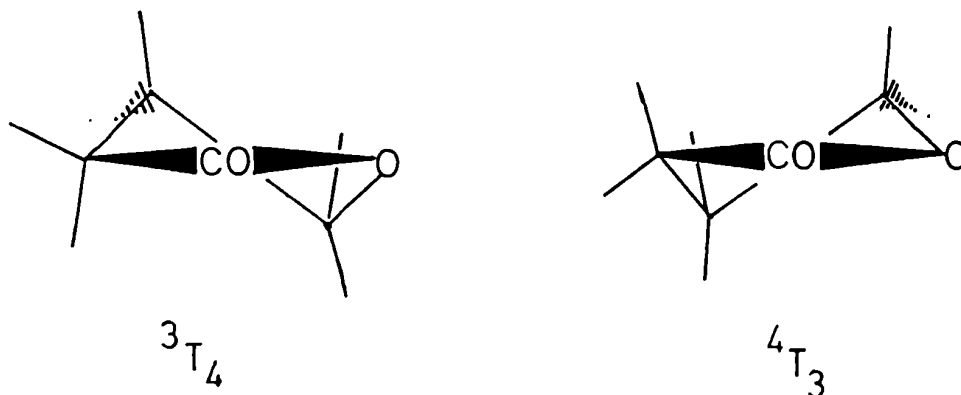
Debido a la hibridización sp^2 del carbono carbonílico, dicho grupo y los dos átomos adyacentes del anillo de 1,4-lactona (C-2 y O-4) deben estar en un mismo plano. Por otra parte el oxígeno del anillo puede resonar con el carbonilo, dándole a la unión C-1—O-4 un cierto carácter de doble enlace. Esto se confirma por la longitud encontrada para dicha unión en las 1,4-lactonas,

que es intermedio entre un simple y un doble enlace¹⁹²⁻¹⁹⁴. Este carácter de doble enlace entre C-1—O-4 hace que el C-4 esté también prácticamente en el mismo plano que C-2, C-1 y O-4. O sea que el único átomo del anillo de las 1,4-lactonas que quedaría fuera del plano de la molécula sería el C-3 y en menor medida el C-4.

De esta forma las 1,4-lactonas existirían en solución como un equilibrio entre las conformaciones E_3 y 3E ^{195,196}



También serían posibles aquellas conformaciones en las que el C-4 esté por encima o por debajo del plano de la molécula, pero en menor proporción que las anteriores, debido al carácter sp^2 del O-4 (3T_4 y 4T_3).



Una manera de determinar la conformación más estable es por las constantes de acoplamiento vecinales entre hidrógenos. Hay que tener en cuenta que a diferencia de los anillos de 6 átomos, que se hallan generalmente en una de las dos conformaciones silla, los anillos de cinco átomos existen normalmente como un equilibrio de varias conformaciones y por lo tanto los valores de las constantes de acoplamiento observadas, son en realidad un promedio pesado de las que se observarían para cada conformero. En el caso de las 1,4-lactonas el análisis se simplifica pues el número de conformaciones posibles se ve restringida a lo sumo a las cuatro conformaciones ya enunciadas (3E , E_3 , 4T_3 y 3T_4).

Vamos a comparar entonces los valores de las constantes de acoplamiento vecinales de las lactonas 245, 247, 248 y 263 estudiadas en este capítulo, con las obtenidas por Horton y Walaszek ^{195,196} para la D-manono-1,4-lactona (243) en distintos solventes y con las obtenidas por Varela ⁴ para la 2,3,5-tri-O-benzoil-L-ramnono-1,4-lactona (5) (Tabla 26)

TABLA 26: Conformaciones de D-manono-1,4-lactonas O-sustituidas

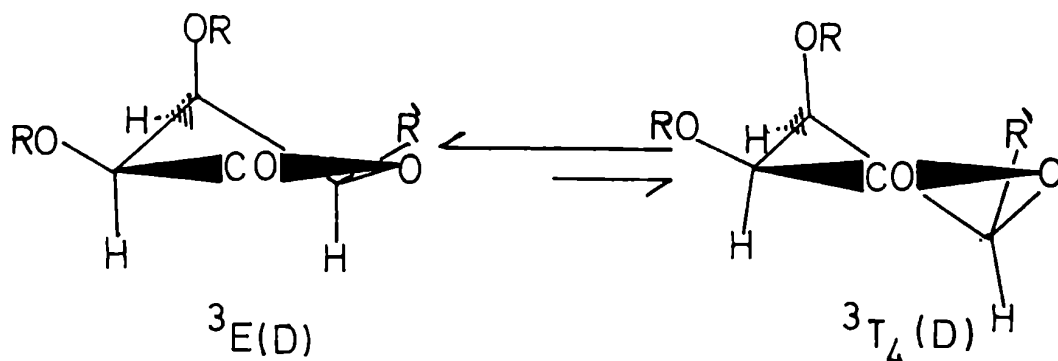
Compuesto	Solvente	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	Conformación
<u>243</u> ^{195,196}	D ₂ O	4,5	2,6	${}^3E(D)^*$
	D.M.S.O.-d ₆	4,3	2,6	
	C ₅ D ₅ N	4,3	2,3	
<u>5</u> ⁴	Cl ₃ CD	5,2	3,0	$E_3(L) \longleftrightarrow {}^4T_3(L)^{**}$
<u>245</u>	Cl ₃ CD	5,0	3,5	${}^3E(D) \longleftrightarrow {}^3T_4(D)$
	D.M.S.O.-d ₆	4,5	3,5	
<u>247</u>	C ₅ D ₅ N	4,5	3,5	
<u>248</u>	Cl ₃ CD	5,0	3,0	
<u>263</u>	Cl ₃ CD	5,0	3,5	

* Calculado en base a la constante de acoplamiento vecinal $J_{3,4}$, tal como para los lixonucleósidos, para los cuales se ha calculado un valor de 2,6-3,0 Hz para la conformación 3E ^{195,196}

**Calculado aplicando los parámetros calculados por DAERM a la ecuación de Karplus. Se utilizan los valores de $J_{2,3}$ y $J_{3,4}$

Al observar la tabla 26, vemos pequeñas diferencias entre los valores de las constantes de acoplamiento de las distintas lactonas. Hay que tener en cuenta que estamos haciendo una estimación semicuantitativa y que para un cálculo más preciso habría que tener en cuenta los efectos de solvente y los sustituyentes electronegativos, factores que pueden alterar los valores de las constantes de acoplamiento entre hidrógenos vecinos. En general se asignan las siguientes constantes de acoplamiento para las furanosas con configuración D-lixo en las conformaciones 3E o 3T_4 : $J_{2,3} \approx 5 \text{ Hz}$ y $J_{3,4} < 4 \text{ Hz}$ ¹⁹⁷.

Se puede concluir que las conformaciones más probables para las lactonas 245, 247, 248 y 263 es la 3E con cierta proporción de 3T_4 .



En dichas conformaciones los grupos voluminosos de C-2 y C-4 se hallan en posición quasi-ecuatorial, de ahí la estabilidad de las mismas.

VI.2.2.9.- Conclusión

El buen rendimiento obtenido en la benzoilación parcial de la D-manono-1,4-lactona (243), para dar la 2,5,6-tri-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (247) (R=60%), hace de este último un intermediario útil en síntesis de hidratos de carbono. La importancia de este producto radica en que normalmente son necesarios varios pasos de síntesis con grupos protectores selectivos y posteriores desprotecciones que bajan el rendimiento y hacen larga y tediosa la síntesis de un derivado de azúcar parcialmente protegido.

La 2,5,6-tri-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (247) así obtenida, sirvió de intermediario en la síntesis de 2-O-metil-D-manosa (81). El rendimiento total del 24,7% es similar o superior en algunos casos al obtenido por otros autores a través de distintos caminos sintéticos (sección III.2.-, pág.39).

En casi todos los caminos sintéticos, al igual que en el nuestro, el paso clave se basa en la diferencia de reactividad de los hidroxilos de un azúcar frente a un determinado reactivo, por ejemplo: en las síntesis desarrolladas por Pacsu y Trister⁶³ (Fig. 8, pág.40) y Curtis y Jones⁶⁴ (Fig.9, pág.41) el paso clave fue la reactividad relativa de los hidroxilos de las D-manosa-dialquilmercaptal (83 y 88) para formar con acetona y catálisis ácida las 3,4:5,6-di-O-isopropilidén-D-manosa-dialquilmercaptal (84 y 89), compuestos que poseen el hidroxilo de C-2 libre, el cual posteriormente será metilado.

Las síntesis desarrolladas por Aspinall y Zweifel⁶⁵ (Fig. 10, pág.42), Abbas y Haines⁶⁸ (Fig.11, pág.44), Srivastova y Srivastova⁶⁹ (Fig.12, pág.45) y Deferrari, Gros y Mastronardi⁷³ (Fig.14, pág.47) se basaron en la mayor reactividad del hidroxilo ecuatorial de C-3 de la D-manopiranososa (100) frente al hidroxilo axial de C-2 en las reacciones de acilación o alquilación.

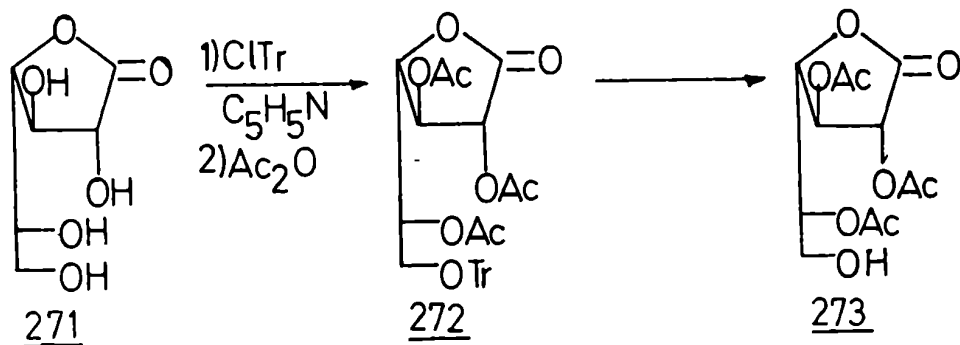
En nuestro caso el paso clave fue la metilación de la 2,5,6-tri-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (247) por el método de Purdie donde la migración del grupo benzoilo de O-2 a O-3 y la mayor reactividad del hidroxilo de C-2, dio como resultado la obtención del producto metilado selectivamente en C-2.

VI.2.3.- SINTESIS DE 5-O-METIL-D-GALACTOFURANOSA A PARTIR DE D-GALACTONO-1,4-LACTONA

VI.2.3.1.- Introducción

La secuencia sintética de tritilación, acilación y posterior destritilación ha tenido un amplio uso en la química de los hidratos de carbono debido a la alta selectividad del grupo tritilo para proteger los hidroxilos primarios, como ya se ha visto en el capítulo IV.

Esta secuencia no había sido aplicada anteriormente a aldonolactonas. A partir de D-galactono-1,4-lactona (271) permitiría obtener la 2,3,5-tri-O-acetil-D-galactono-1,4-lactona (273) en sólo dos pasos

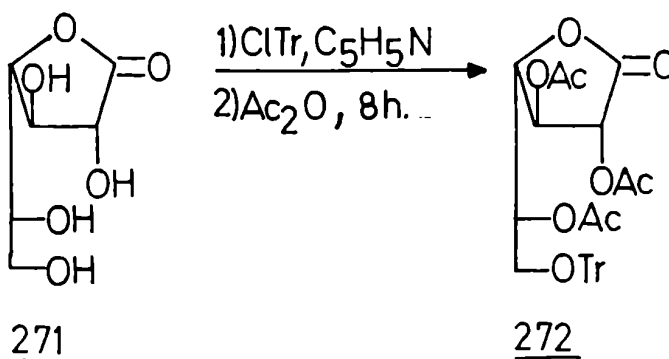


Si la reacción de destritilación tuviera lugar con migración del acilo vecino, como se ha descrito para otros azúcares ^{117,} 118, 132, 135 se podría obtener un intermediario con el hidroxilo de C-5 libre, útil para sintetizar azúcares furanósicos sustituidos en esa posición, difíciles de obtener por métodos que parten del azúcar, en este caso galactosa.

Veremos entonces las derivaciones que tuvo dicho esquema sintético aplicado a la D-galactono-1,4-lactona (271).

VI.2.3.2.- 2,3,5-tri-O-acetil-6-O-tritil-D-galactono-1,4-lactona
(272)

Cuando se trató la D-galactono-1,4-lactona (271) con cloruro de tritilo en piridina 48 horas a temperatura ambiente y luego con anhídrido acético 8 horas también a temperatura ambiente, se obtuvo un producto principal, que luego de ser purificado de etanol se caracterizó en base a los estudios espectroscópicos como 2,3,5-tri-O-acetil-6-O-tritil-D-galactono-1,4-lactona (272). El compuesto 272 se obtuvo como sólido amorfo con un 75% de rendimiento



El análisis elemental de C y H estaba de acuerdo con la estructura propuesta y el compuesto presentaba actividad óptica, $[\alpha]_D^{20} -38,79$ (c 1, cloroformo).

El espectro I.R. (Fig.89) muestra absorciones a: 1810 cm^{-1} , correspondiente al carbonilo de 1,4-lactona; a 1750 cm^{-1} , correspondiente a los carbonilos de los acetilos y a $770, 750$ y 710 cm^{-1} , que corresponden a las deformaciones fuera del plano de las uniones C-H del grupo tritilo.

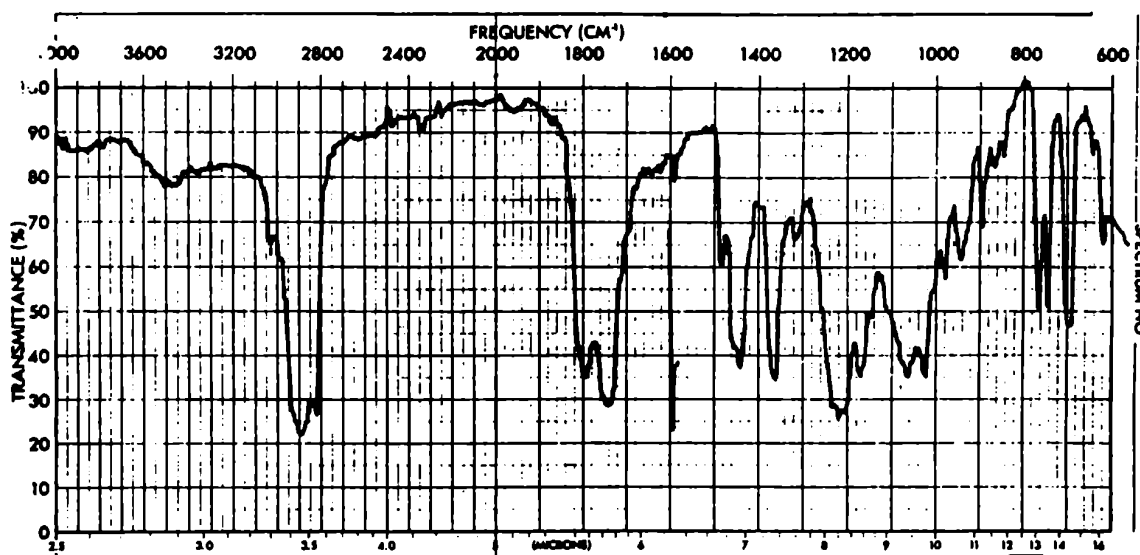


FIGURA 89: Espectro I.R. de 272

El espectro de R.M.N.- ^1H (Fig.90) presenta las siguientes señales: entre 7,5 y 7,2 ppm un multiplete que integra para 15 hidrógenos, correspondientes a los tres anillos aromáticos del grupo tritilo; a 5,57 ppm un doblete atribuido al H-2, con $J_{2,3}$ 6,5 Hz; a 5,37 ppm un triplete correspondiente al H-3, con $J_{2,3}$ 6,5 Hz y $J_{3,4}$ 6,5 Hz; a 5,14 ppm un triple doblete correspondiente al H-5, con $J_{4,5}$ 2,5 Hz, $J_{5,6}$ 6,0 Hz y $J_{5,6}$ 6,0 Hz; a 4,67 ppm un doble doblete atribuido al H-4, con $J_{3,4}$ 6,5 Hz y $J_{4,5}$ 2,5 Hz; entre 3,2 y 3,5 ppm aproximadamente aparece un multiplete centra-

do a 3,37 ppm, correspondiente a los hidrógenos 6 y 6', que se puede resolver como dos dobles dobles, uno centrado a 3,45 ppm correspondiente al H-6, con $J_{5,6}$ 6,0 Hz y $J_{6,6'}$ 10,0 Hz, y el otro centrado a 3,28 ppm correspondiente al H-6', con $J_{5,6'}$ 6,0 Hz y $J_{6,6'}$ 10,0 Hz; finalmente a 2,13, 2,10 y 2,08 ppm aparecen tres singuletes que integra cada uno para tres hidrógenos, correspondientes a los metilos de los tres grupos acetilo

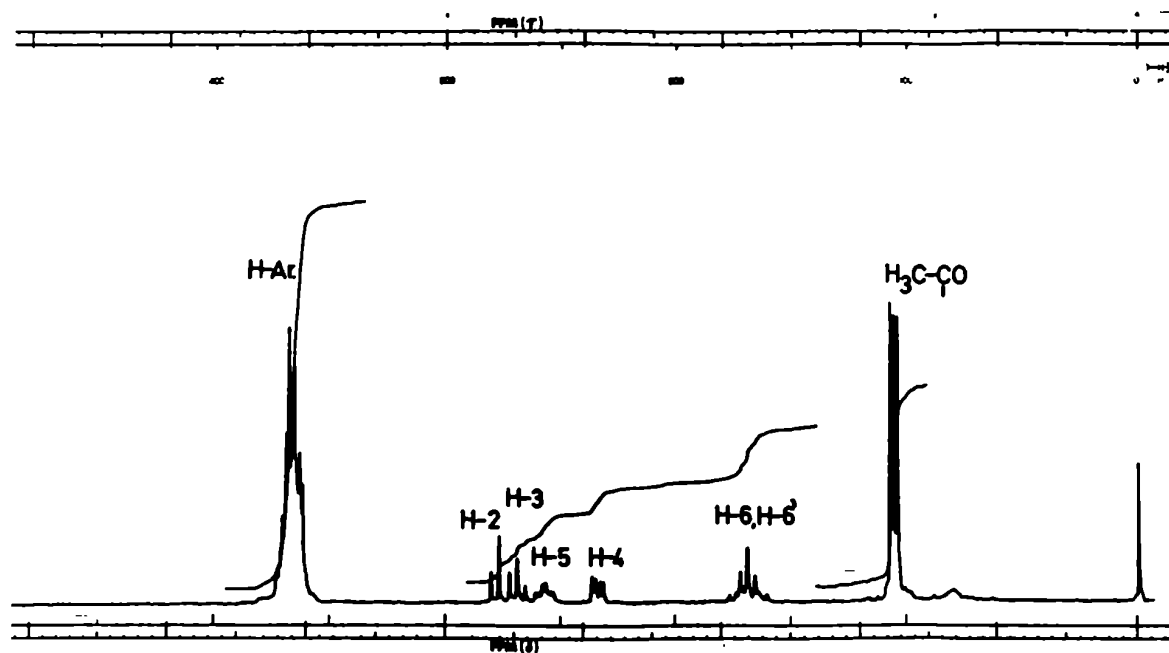


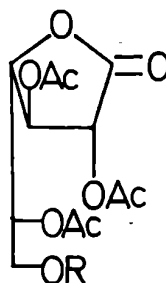
FIGURA 90: Espectro de R.M.N.- ^1H de 272 en Cl_3CD (100,1 MHz)

Si comparamos los espectros de R.M.N.- ^1H de la 2,3,5-tri-0-acetil-6-0-tritil-D-galactono-1,4-lactona (272) y la 2,3,5,6-tetra-0-acetil-D-galactono-1,4-lactona (274)^{188,198,199} (Tabla 27), se observa que los hidrógenos 6 y 6' de la lactona totalmente acetilada (274) resuenan 0,93 ppm a campos más bajos

que los hidrógenos 6 y 6' de la lactona tritilada (272) (para la comparación de los hidrógenos 6 y 6' se tomaron como un multiplete centrado a 3,37 ppm). La razón de esta desprotección se debe a la mayor electronegatividad del grupo acetilo frente al grupo tritilo. De esta forma se confirma que el grupo tritilo se halla unido al oxígeno de C-6. El H-5 sufre un pequeño desplazamiento de 0,18 ppm a campos más bajos al pasar de la lactona tritilada (272) a la totalmente acetilada (274). Los demás hidrógenos como es de esperar prácticamente no sufren variaciones .

TABLA 27: Comparación de los espectros de R.M.N.-¹H de las lactonas 272 y 274

Compuesto	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6, H-6'
<u>274</u>	5,64	5,44	4,60	5,32	4,30
<u>272</u>	5,57	5,37	4,67	5,14	3,37
$\delta(\underline{274}) - \delta(\underline{272})$	0,07	0,07	-0,07	0,18	0,93



272, R=Tr
274, R=Ac

El espectro de R.M.N.-¹³C (Fig.91) presenta a 169,4, 169,3 y 169,0 ppm las señales correspondientes a los carbonos carbonílicos de los grupos acetilo. La señal a 168,0 ppm se asignó al carbono carbonílico de la 1,4-lactona; este corrimiento de 2,0

ppm a campos más altos respecto del C-1 de la lactona totalmente acetilada (274) (Tabla 28) se puede deber al grupo tritilo que ocasionaría variaciones conformacionales que afectan al carbono carbonílico que, como veremos luego (sección VI.3.1.3.2.-) se desplaza a campos más altos cuanto más impedida estéricamente esté la lactona. La señal a 143,1 ppm es característica de los carbonos aromáticos unidos directamente al carbono metílico (C-1 Ph). Entre 128,3 y 127,1 ppm se encuentran las señales correspondientes a los restantes carbonos aromáticos. La señal a 87,2 ppm corresponde al carbono metílico del trifenilmetilo

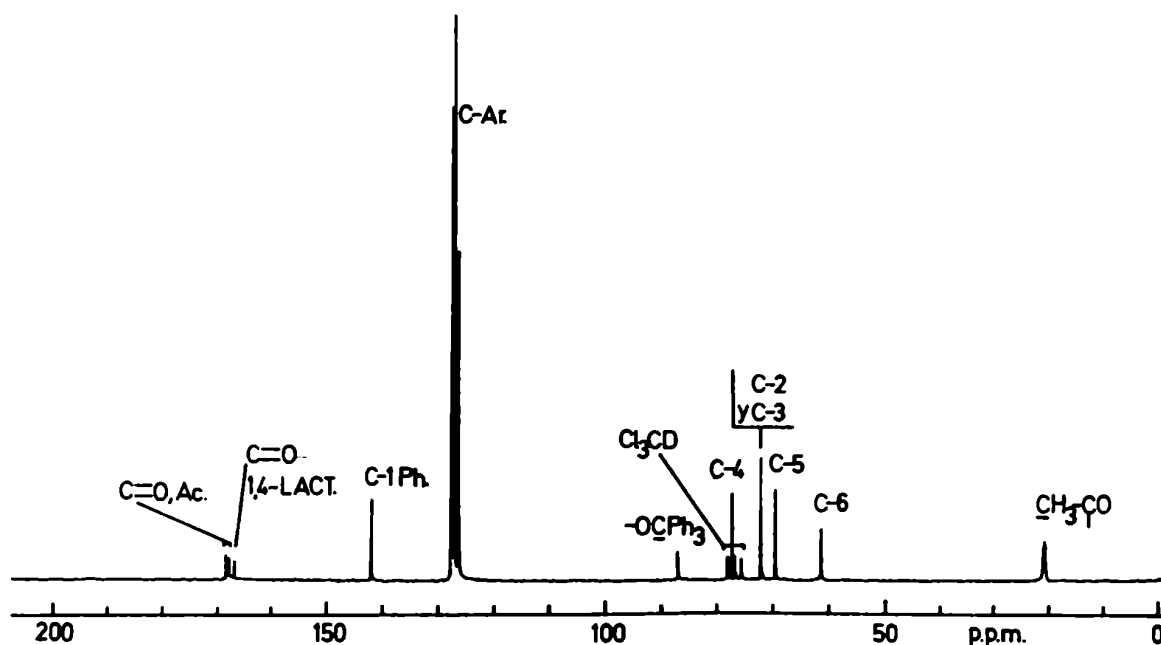


FIGURA 91: Espectro de R.M.N.- ^{13}C T.D. de 272 en Cl_3CD (25,2 MHz)

Las señales de los carbonos 2,3,4,5 y 6 se asignaron por comparación con el espectro de R.M.N.- ^{13}C de la lactona totalmente

acetilada (274) (Tabla 28). El grupo tritilo al no tener hidrógenos en el carbono metílico que puedan interaccionar en una forma 1,3-sin con los hidrógenos de C-6, como sería el caso de los hidrógenos del grupo metilo (Fig.92), no produce mayores modificaciones en el carbono al cual se une respecto del mismo carbono en el compuesto con el hidroxilo libre.

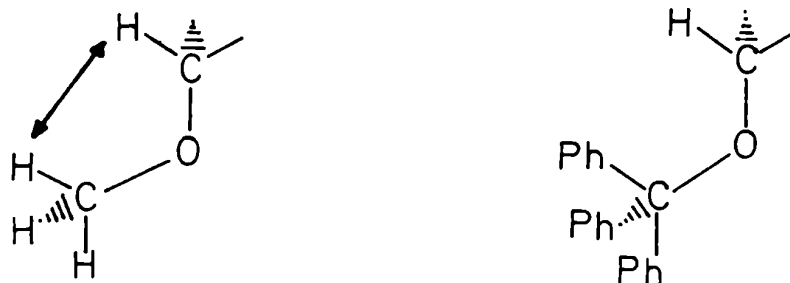


FIGURA 92

Por otra parte la introducción de un grupo acilo produce pequeños desplazamientos en el carbono al cual se une. Por lo tanto es previsible que el C-6 de ambos compuestos presente desplazamientos similares, lo mismo que los demás carbonos. Esto es precisamente lo que se observa en la tabla 28 donde las mayores variaciones se observan para el C-1 que ya explicamos anteriormente y para el C-5 que en el compuesto totalmente acetilado (274) aparece desplazado 1,4 ppm a campos más altos, debido probablemente al ya discutido efecto que produce la acilación en el desplazamiento químico de los carbonos vecinos (sección V.1.2.3.-, pág.98).

La señal a 77,3 ppm fue asignada al C-4 que como veremos en la sección VI.3.1.3.2.- de R.M.N.-¹³C de lactonas es la más desplazada, después del carbono carbonílico, a campos más bajos en las 1,4-lactonas. La señal a 72,1 ppm fue asignada a los carbonos 2 y 3 que aparecen superpuestos. La señal a 69,4 ppm fue asignada al C-5 y la de 61,2 ppm al C-6, que como es lógico es la desplaza

da a campos más altos. Finalmente a 20,6, 20,4 y 20,2 ppm aparecen las tres señales correspondientes a los carbonos metílicos de los tres grupos acetilo.

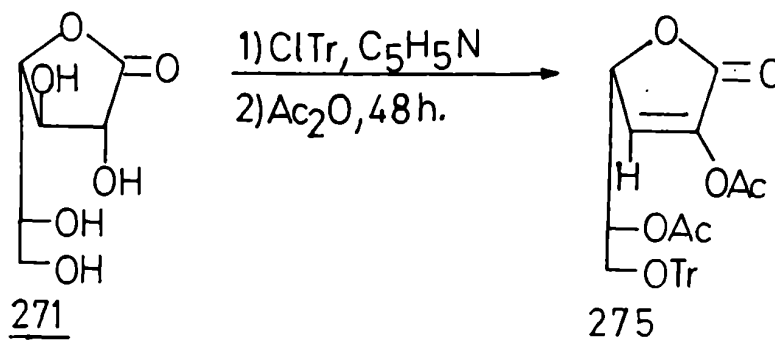
TABLA 28: Comparación de los espectros de R.M.N.-¹³C de las lactonas 272 y 274

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<u>274</u>	170,0	71,8	71,9	77,1	68,0	61,3
		o	o			
		71,9	71,8			
<u>272</u>	168,0	72,1	72,1	77,3	69,4	61,2
$\delta(274) - \delta(272)$	2,0	-0,2	-0,2	-0,2	-1,4	0,1
		o	o			
		-0,3	-0,3			

VI.2.3.3.- 2,5-di-O-acetil-3-desoxi-6-O-tritil-D-treo-hex-2-enono-1,4-lactona (275)

Cuando se modificaron las condiciones de tritilación-acetilación de la D-galactono-1,4-lactona (271) aumentando el tiempo de acetilación de 8 a 48 horas, se obtuvo un jarabe que mostraba por cromatografía en placa delgada como producto principal la 2,3,5-tri-O-acetil-6-O-tritil-D-galactono-1,4-lactona (272) ya descrita, y un producto minoritario de mayor R_f . El jarabe se cromatografió en columna de sílica gel-H y se aisló el producto de mayor movilidad que cristalizó de etanol con un 9,1% de rendimiento. Se lo caracterizó en base a los datos espectroscópicos como la 2,5-di-O-acetil-3-desoxi-6-O-tritil-D-treo-hex-2-enono-1,4-lactona (275) (p.f. 135-137°).

El análisis elemental de C y H estaba de acuerdo con la estructura propuesta y el compuesto presentaba actividad óptica, $[\alpha]_D^{20} -8,1^\circ$ (c 1, cloroformo).



El espectro I.R. (Fig.93) presenta una banda de absorción a 1780 cm^{-1} , correspondiente al carbonilo de 1,4-lactona- α,β -insaturada, desplazado 30 cm^{-1} a frecuencias menores con respecto al de la lactona saturada (272) debido al efecto de la conjugación. Los carbonilos de los acetilos absorben a 1740 cm^{-1} y a 760 y 700 cm^{-1} se observan las absorciones correspondientes a las uniones C-H del grupo tritilo.

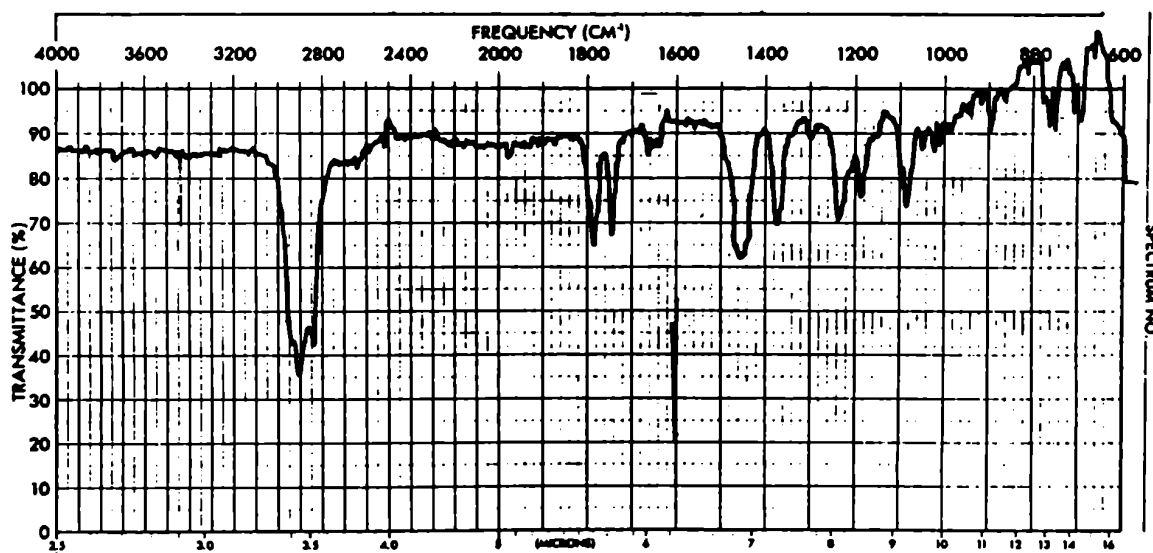
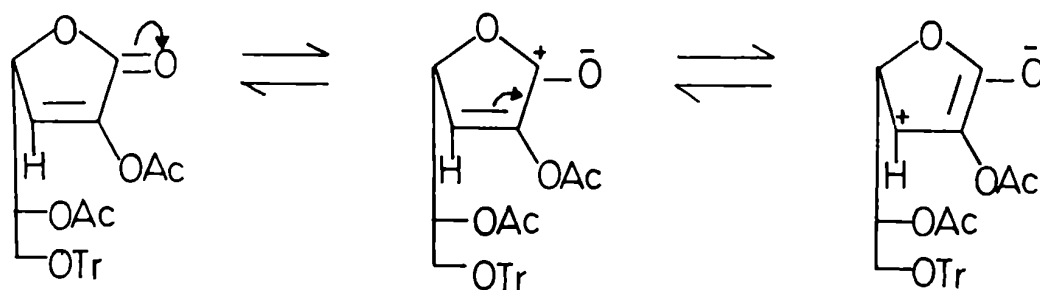


FIGURA 93: Espectro I.R. de 275

El espectro de R.M.N.- ^1H (Fig.94) presenta las siguientes señales: entre 7,6 y 7,2 ppm un multiplete que integra para 15 hidrógenos, correspondientes a los tres anillos aromáticos del grupo tritilo; a 7,02 ppm un doblete atribuido al H-3 vinílico, con $J_{3,4}$ 2,0 Hz. Esta inusual desprotección para un hidrógeno vinílico se explica por los efectos de conjugación del doble enlace con el carbonilo de la lactona que disminuye notablemente la densidad de carga de C-3.



A 5,42 ppm se observa un doble doblete asignado al H-4, con $J_{3,4}$ 2,0 Hz y $J_{4,5}$ 3,0 Hz. Esta desprotección en 0,75 ppm con respecto a la lactona saturada (272) se debe al carácter alílico del mismo (Tabla 29). A 5,12 ppm se observa un octete correspondiente al H-5 con $J_{4,5}$ 3,0 Hz, $J_{5,6}$ 7,0 Hz y $J_{5,6'}$ 9,0 Hz; centrado a 3,41 ppm aparece un multiplete correspondiente a los hidrógenos 6 y 6', que se puede resolver como dos dobles dobletes, uno centrado a 3,50 ppm correspondiente al H-6, con $J_{5,6}$ 7,0 Hz y $J_{6,6'}$ 11,0 Hz, y el otro a 3,32 ppm correspondiente al H-6', con $J_{5,6'}$ 9,0 Hz y $J_{6,6'}$ 11,0 Hz. Finalmente a 2,28 y 2,18 ppm aparecen dos singuletes que integran cada uno para tres hidrógenos, correspondientes a los metilos de los dos grupos acetilo. Como vemos, el hecho de que los hidrógenos 6 y 6' resuenen a campos similares que los de la lactona saturada (272) indica nuevamente que dicho carbono está unido al grupo O-tritilo.

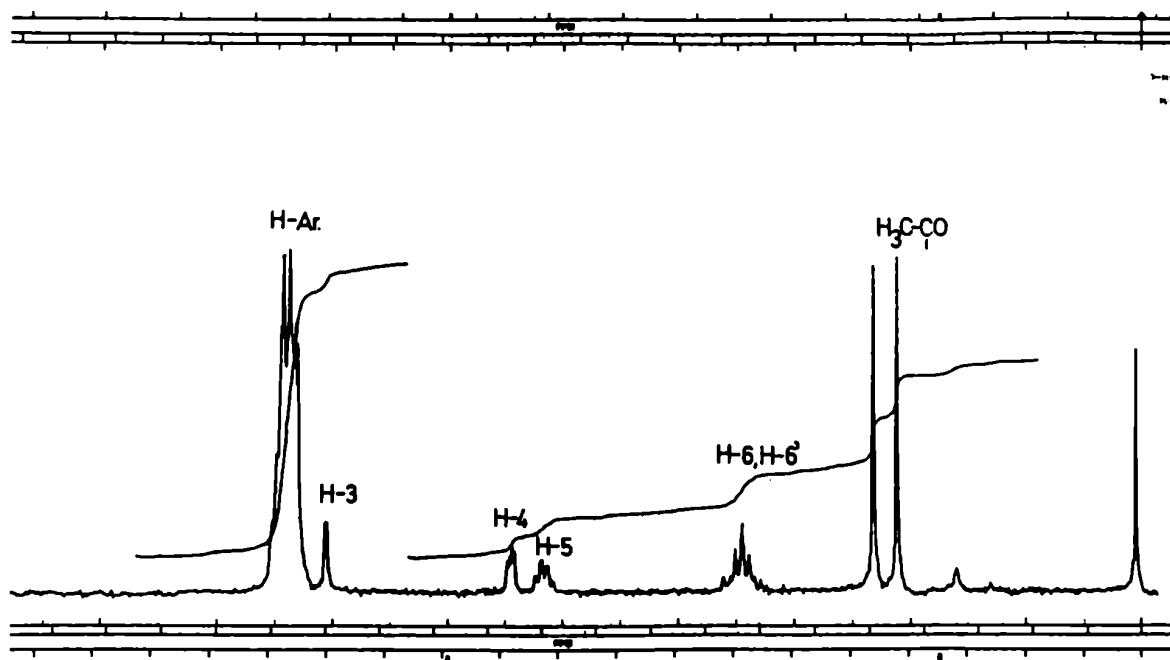


FIGURA 94: Espectro de R.M.N.- ^1H de 275 en Cl_3CD (100,1 MHz)

El hecho de que se observen sólo dos grupos acetilo en lugar de los tres de la lactona saturada, sumado a la desaparición del H-2 y la gran desprotección del H-3 hacia la zona de los hidrógenos aromáticos (tabla 29) indica claramente que ha habido una eliminación del H-2 y del grupo acetiloxi de C-3 para formar un doble enlace entre C-2 y C-3 conjugado con el carbonilo de la lactona. Esto último explica también la desprotección del H-4 alílico, mientras que los hidrógenos 5,6 y 6' no sufren prácticamente modificación respecto de la lactona saturada (272), debido a la poca influencia del doble enlace sobre los mismos.

TABLA 29: Comparación de los espectros de R.M.N.-¹H de las lactonas 272 y 275

Compuesto	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
<u>275</u>	-	7,02	5,42	5,12	3,50	3,32
<u>272</u>	5,57	5,37	4,67	5,14	3,45	3,28
$\delta(\underline{275}) - \delta(\underline{272})$	-	1,65	0,75	-0,02	0,05	0,04

El espectro de R.M.N.-¹³C (Fig.95) presenta a 169,7 ppm la señal correspondiente al carbono carbonílico del grupo acetilo unido a C-5; a 166,5 y 166,0 ppm las señales correspondientes a los carbonos carbonílicos del grupo acetilo unido a C-2 y del carbonilo de la 1,4-lactona que no pudieron ser asignados sin ambigüedad. No obstante se observa el corrimiento del carbono carbonílico (C-1) de la lactona 275 a campos más altos respecto de la lactona saturada (272) (tabla 30), como se observa generalmente al pasar de una lactona saturada a una α,β insaturada (sección VI.3.1.3.4.-). La señal a 143,1 ppm como ya se vió en la lactona saturada (272) corresponde a los carbonos aromáticos unidos directamente al carbono metílico (C-1 Ph). A 138,4 ppm resuena la señal correspondiente al C-2 vinílico y a 130,5 ppm resuena la señal correspondiente al C-3 también vinílico; el hecho de que el C-2 resuene a campos más bajos que el C-3 se debe simplemente a la electronegatividad del grupo acetilo unido a C-2. Estas asignaciones están de acuerdo con las realizadas para los carbonos 2 y 3 de la 2-0-benzoil-3,5,6-tridesoxi-DL-glicero-hex-2-enono-1,4-lactona (241) (sección VI.3.1.3.4.2.-)

Entre 128,3 y 127,1 ppm se encuentran las señales correspondientes a los restantes carbonos aromáticos. La señal a 87,1 ppm corresponde al carbono metílico del trifenilmetilo. Las señales de los carbonos 4,5 y 6 no deberían sufrir mayores modificaciones respecto a la lactona saturada (272) por lo tanto la señal a 77,6 ppm se asignó al C-4, la señal a 70,9 ppm al C-5 y la señal a 62,0 ppm al C-6. Finalmente a 20,6 ppm aparece una señal correspondiente a los carbonos metílicos de los dos grupos acetilo.

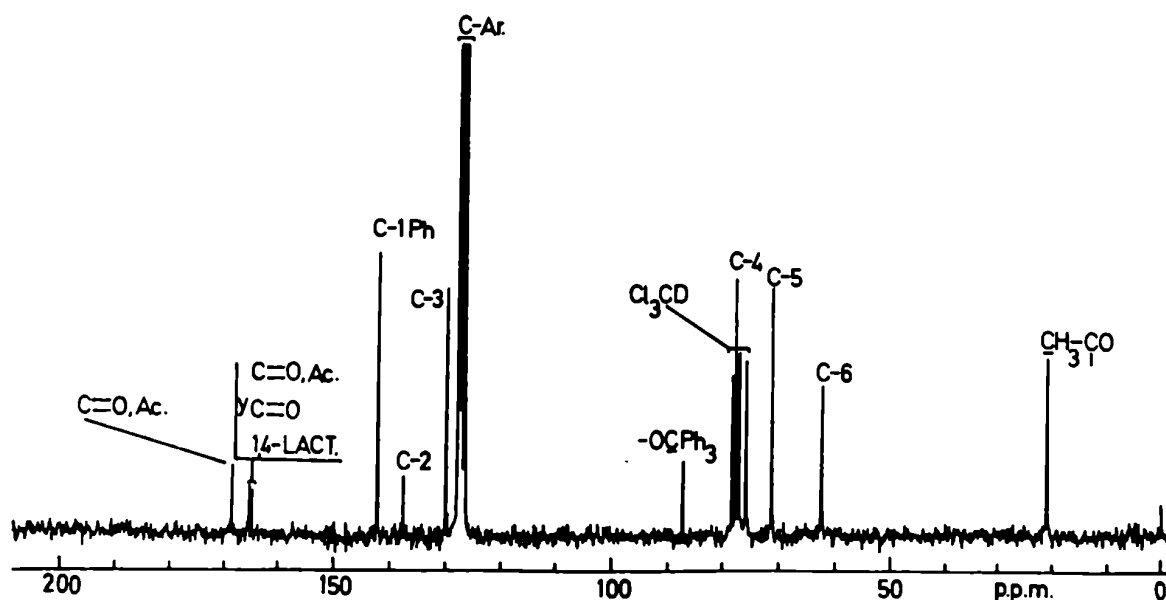


FIGURA 95: Espectro de R.M.N.- ^{13}C T.D. de 275 en Cl_3CD (25,2 MHz)

TABLA 30: Comparación de los espectros de R.M.N.- ^{13}C de las lactonas 272 y 275

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<u>275</u>	166,0	138,4	130,5	77,6	70,9	62,0
	o					
	166,5					
<u>272</u>	168,0	72,1	72,1	77,3	69,4	61,2
(<u>275</u>)- (<u>272</u>)	-2,0	66,3	58,4	0,3	1,5	0,8
	o					
	-1,5					

De esta forma por R.M.N.- ^{13}C se confirma la estructura determinada por R.M.N.- ^1H

VI.2.3.3.1.- Eliminación β en la tritilación-acetilación de D-galactono-1,4-lactona (271)

La lactona- α, β -insaturada 275 se obtiene por una típica reacción de eliminación-beta que transcurriría por un mecanismo del tipo E_{1cB} (eliminación unimolecular de la base conjugada del sustrato)²⁰⁰.

Estas eliminaciones fueron estudiadas en nuestro laboratorio con aldono-1,4 y 1,5-lactonas^{7,9,10,201-203}.

En la figura 96 se ejemplifica este mecanismo para la D-galactono-1,4-lactona (271)

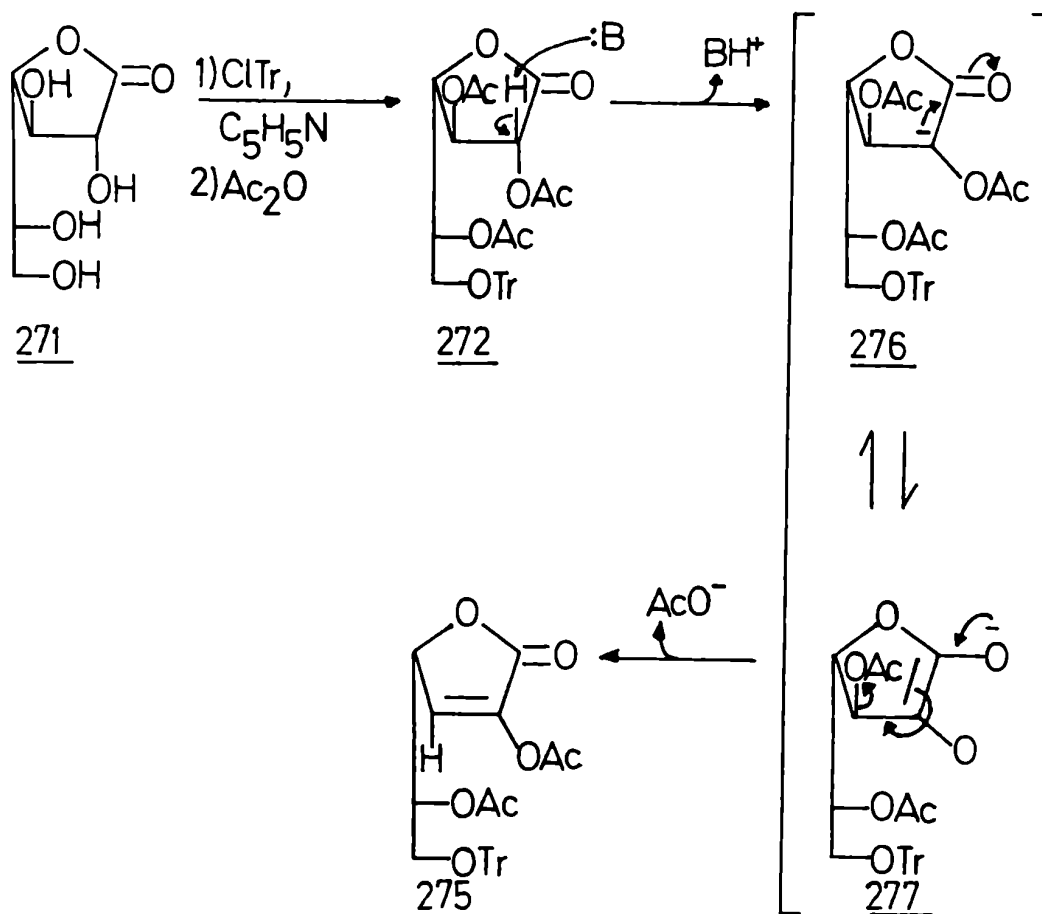


FIGURA 96: Mecanismo de eliminación-beta en la D-galactono-1,4-lactona (271)

Una vez obtenida la lactona saturada (272), el primer paso involucra la abstracción del H-2, activado por el grupo carbonilo, que es captado por la piridina. El carbanión formado (276) se estabiliza por resonancia dando el enolato 277, que sufre un reordenamiento electrónico con eliminación del acetato de C-3, dando la lactona- α,β -insaturada 275 (Fig.96).

Cabe destacar que en este caso se obtiene el producto proveniente de una sola eliminación. En las reacciones de β -eliminación llevadas a cabo anteriormente en 1,4-lactonas^{4,161}, se aislaron sólo los productos de doble eliminación. Por ejemplo: cuando se trató la L-ramnono-1,4-lactona (4) o la 2,3,5-tri-O-benzoil-L-ramnono-1,4-lactona (5) en condiciones de β -eliminación se aisló como único producto la 3-benzoiloxi-5-etilidén-(5H)-furfán-2-ona (6) (Fig.1, pág.4)

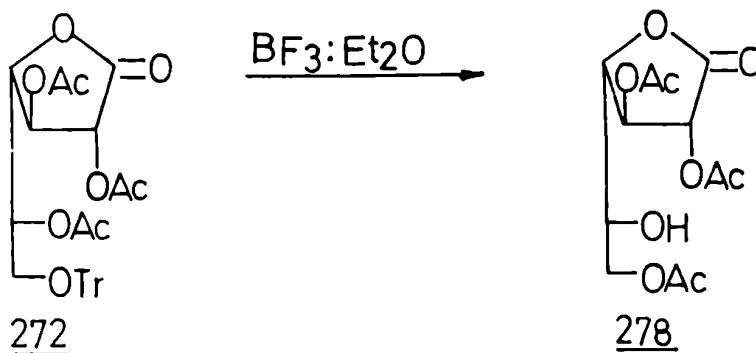
VI.2.3.4.- 2,3,6-tri-O-acetil-D-galactono-1,4-lactona (278)

Cuando se trató la 2,3,5-tri-O-acetil-6-O-tritil-D-galactono-1,4-lactona (272) con ácido acético 80% a reflujo durante 30 minutos, luego de separar el trifenilmetanol se obtuvo una mezcla de productos que no se pudo purificar.

Se probó entonces un método de destritilación más suave, como es la hidrogenación sobre Pd/C 5% en $\text{Cl}_3\text{CH}:\text{EtOH}$ 1:1 a una atmósfera de presión y temperatura ambiente. Se obtuvo además de trifenilmetano, una mezcla de productos que también resultó difícil de separar.

Cuando se destritiló con trifluoruro de boro-eterato 1 hora a temperatura ambiente, se obtuvo un producto principal que luego de purificarse de ciclohexano a ebullición, se caracterizó en base a los estudios espectroscópicos como la 2,3,6-tri-O-acetil-D-galactono-1,4-lactona (278). El compuesto 278 se obtuvo como

jarabe con un 85% de rendimiento y presentaba menor movilidad en cromatografía de capa delgada que la lactona de partida (272) debido a la presencia de un hidroxilo libre.



El análisis elemental de C y H estaba de acuerdo con la estructura propuesta y el compuesto presentaba actividad óptica, $[\alpha]_D^{20} -28,7^\circ$ (c 1, cloroformo).

El espectro I.R. (Fig.97) muestra las siguientes bandas: a 3450 cm^{-1} una banda ancha correspondiente al hidroxilo; a 1800 cm^{-1} la banda correspondiente al carbonilo de 1,4-lactona y a 1750 cm^{-1} la banda correspondiente a los carbonilos de acetilos. Vemos que han desaparecido las bandas a 760 y 700 cm^{-1} correspondientes al grupo tritilo y aparece la banda a 3450 cm^{-1} de alcohol lo que indica que efectivamente hubo una destritilación.

El espectro de R.M.N.- ^1H (Fig.98) presenta las siguientes señales: a 5,68 ppm un doblete atribuido al H-2, con $J_{2,3} 6,0$ Hz; a 5,38 ppm un triplete atribuido al H-3, con $J_{2,3} 6,0$ Hz y $J_{3,4} 6,0$ Hz; a 4,40 y a 4,20 ppm se centran dos señales que se superponen parcialmente, la primera fue asignada al H-4 y la segunda a los hidrógenos 6 y 6'; a 3,80 ppm se centra un multiplete correspondiente al H-5; a 3,40 una banda ancha que desaparece por deute

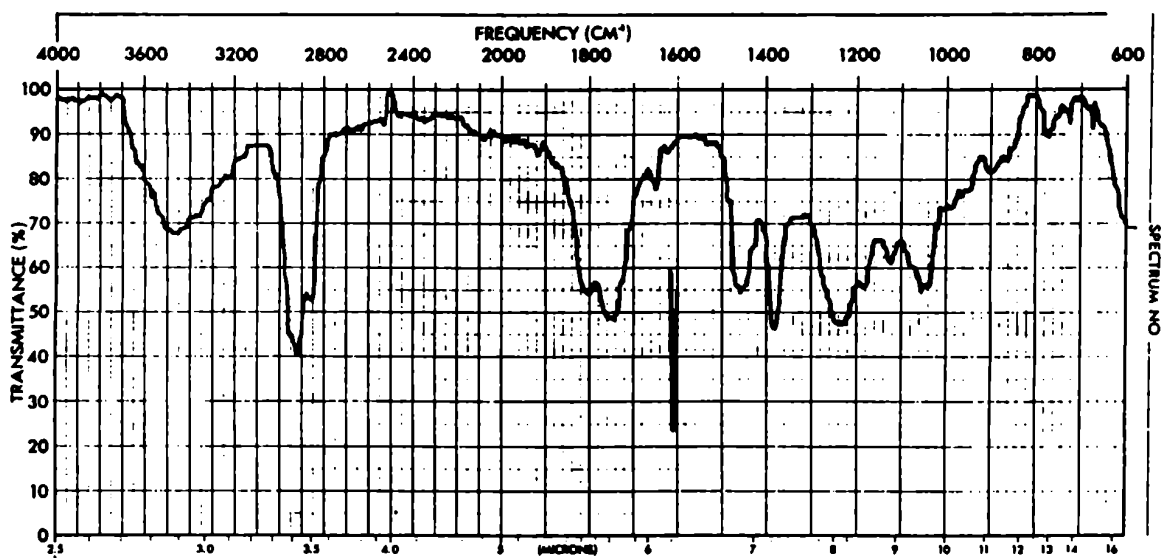


FIGURA 97: Espectro I.R. de 278

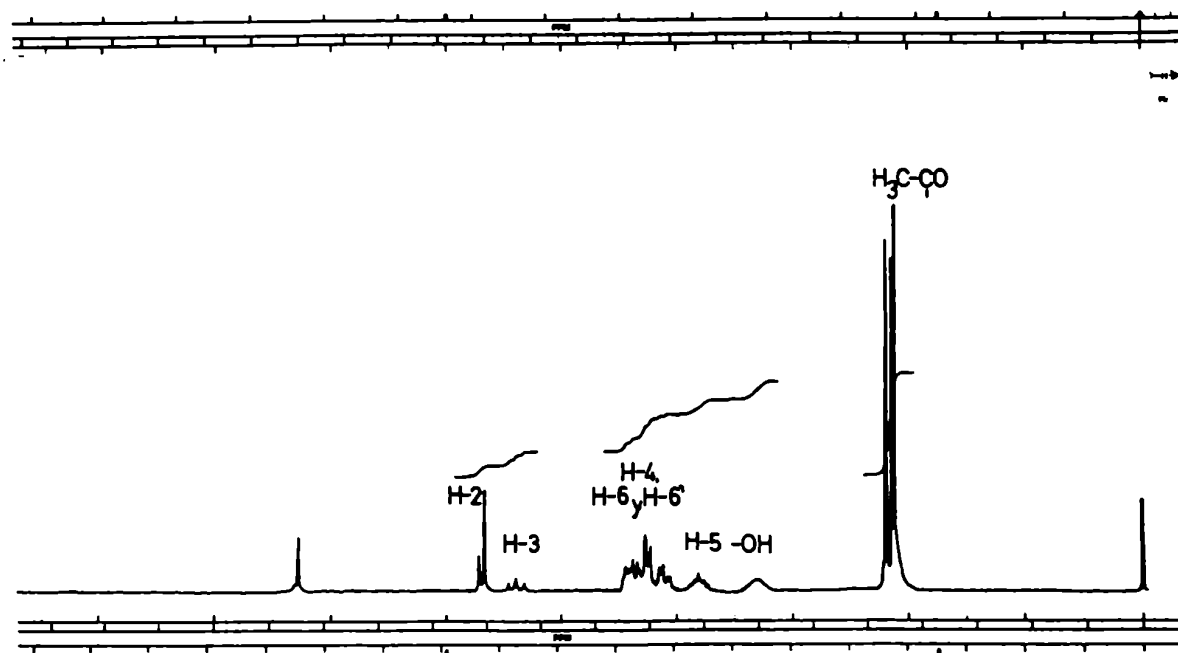


FIGURA 98: Espectro de R.M.N.-¹H de 278 en Cl₃CD (100,1 MHz)

ración y fue asignada al hidrógeno del hidroxilo; finalmente a 2,20, 2,16 y 2,14 ppm aparecen tres singuletes que integra cada uno para tres hidrógenos, correspondientes a los metilos de los tres grupos acetilo.

La desaparición de los hidrógenos aromáticos y la aparición de un hidrógeno de alcohol confirma lo deducido por espectros copia I.R. de que hubo una efectiva destritolación.

Comparando el espectro de R.M.N.-¹H de la 2,3,5,6-tetra-O-acetil-D-galactono-1,4-lactona (274)^{188,198,199} con el compuesto obtenido por destritolación (278) (Tabla 31) se observa que el H-5 de este último sufre un marcado desplazamiento de 1,52 ppm a campos más altos lo que indica claramente que el hidroxilo de C-5 se halla libre. Los demás hidrógenos sufren muy pequeñas variaciones, esto indica que los hidroxilos de C-2, C-3 y C-6 se hallan acetilados.

TABLA 31: Comparación de los espectros de R.M.N.-¹H de los compuestos 274 y 278

Compuesto	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6, H-6'
<u>278</u>	5,68	5,38	4,40	3,80	4,20
<u>274</u>	5,64	5,44	4,60	5,32	4,30
§(<u>278</u>)-§(<u>274</u>)	0,04	-0,06	-0,20	-1,52	-0,10

Si comparamos ahora los espectros de R.M.N.-¹H del compuesto tritolado de partida (272) y el producto destritolado (278) (Tabla 32) se observa nuevamente que el H-5 de este último ha sufrido una protección de 1,34 ppm, mientras que el H-6 ha sufrido una desprotección de 0,83 ppm. Esto se debe a que el O-5 que antes estaba acetilado ahora se halla libre, mientras que el O-6 que antes estaba tritolado ahora se halla acetilado.

TABLA 32: Comparación de los espectros de R.M.N.-¹H de los compuestos 272 y 278

Compuesto	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6, H-6'
<u>278</u>	5,68	5,38	4,40	3,80	4,20
<u>272</u>	5,57	5,37	4,67	5,14	3,37
§(<u>278</u>)-§(<u>272</u>)	0,11	0,01	-0,27	-1,34	0,83

El espectro de R.M.N.- ^{13}C (Fig.99) presenta a 171,0, 170,1 y 169,6 ppm las señales correspondientes a los tres carbonilos de los grupos acetilo y a 168,6 ppm la correspondiente al carbonilo de la 1,4-lactona

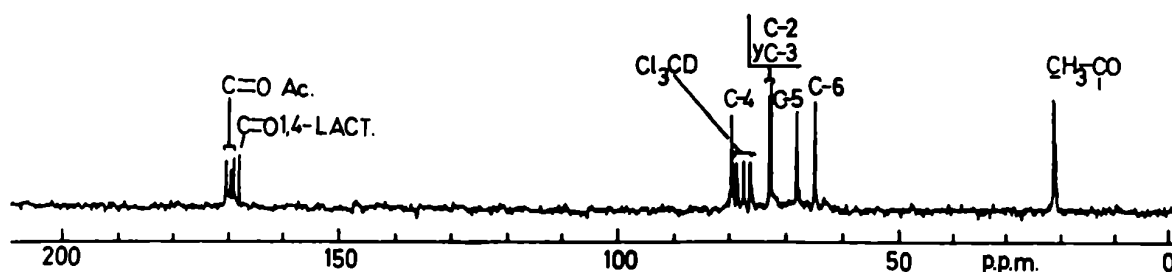


FIGURA 99: Espectro de R.M.N.- ^{13}C T.D. de 278 en Cl_3CD (100,1 MHz)

Las señales de los carbonos 2,3,4,5 y 6 fueron asignadas por comparación con el espectro de R.M.N.- ^{13}C de la lactona totalmente acetilada (274) (Tabla 33). La señal a 79,2 ppm fue asignada al C-4. Las señales a 72,1 y 72,4 ppm correspondientes a los carbonos 2 y 3 no pudieron ser asignadas sin ambigüedad. La señal a 67,6 ppm fue asignada al C-5 y la señal a 64,3 ppm al C-6. Finalmente se observan tres señales a 20,8, 20,6 y 20,4 ppm correspondientes a los carbonos metílicos de los tres grupos acetilo.

Ya hemos visto, al comparar los espectros de R.M.N.- ^{13}C de la 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (245) y la 2,5,6-tri-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (247) (sección VI.2.2.5.1.-, pág.185), que el efecto de desacilación prácticamente no causaba variaciones en el desplazamiento químico del C- α , mientras que los carbonos- β se desplazaban sensiblemente a campos más bajos,

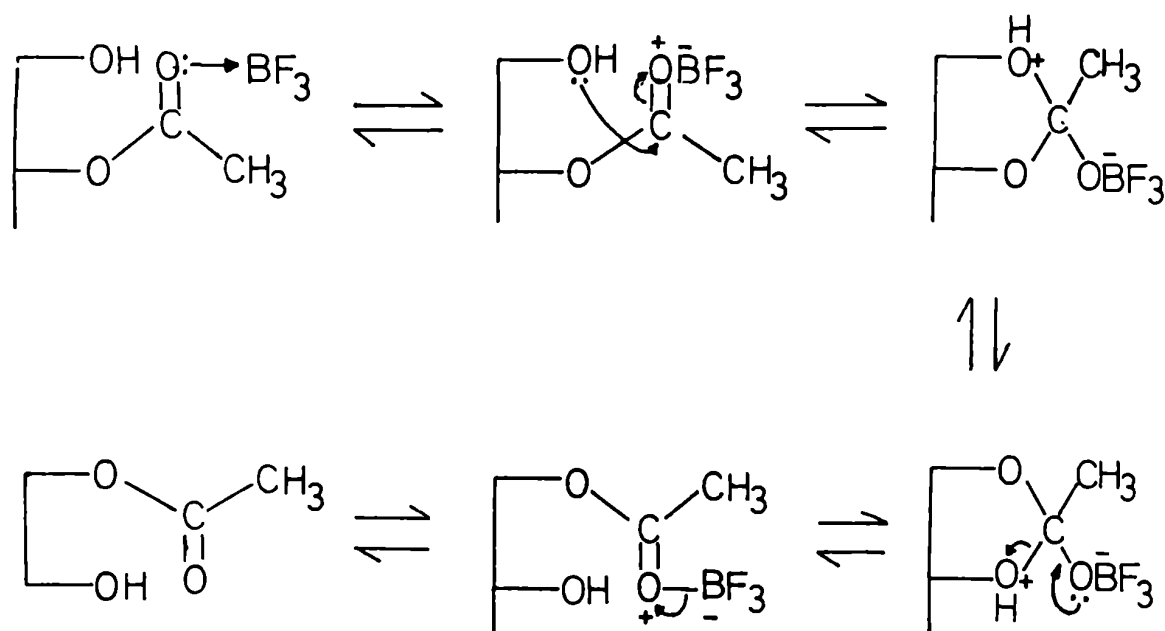
de esta manera se podía localizar sin ambigüedad cual era el hidroxilo libre. En el caso que estamos analizando (Tabla 33) se observa también que las señales de los carbonos 4 y 6 se desplazan 2,1 y 3,0 ppm respectivamente a campos más bajos, mientras que el C-5 prácticamente no sufre variación, al pasar de la lactona totalmente acetilada (274) a la lactona proveniente de la destritilación (278). Esto confirma lo ya deducido por espectroscopía de R.M.N.-¹H en cuanto a que el hidroxilo de C-5 se halla libre.

TABLA 33: Comparación de los espectros de R.M.N.-¹³C de las lactonas 274 y 278

Compuesto	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<u>278</u>	72,1 o 72,4	72,4 o 72,1	79,2	67,6	64,3
<u>274</u>	71,8 o 71,9	71,9 o 71,8	77,1	68,0	61,3
$\delta(278) - \delta(274)$	0,2 a 0,6	0,2 a 0,6	2,1	-0,4	3,0

En conclusión, por destritilación de la 2,3,5-tri-O-acetil-6-O-tritil-D-galactono-1,4-lactona (272) con trifluoruro de boro-eterato se obtiene la 2,3,6-tri-O-acetil-D-galactono-1,4-lactona (278) debido a la migración de un grupo acilo de O-5 a O-6. Este tipo de migraciones es muy común en medio básico, o en medio ácido prótico usado en las destritilaciones (capítulo IV.). En este caso la migración se ve favorecida pues ocurre de un carbono secundario (C-5) a uno primario (C-6) menos impedido estéricamente.

Podemos postular un mecanismo de migración similar al propuesto por Fischer²⁰⁴ para las migraciones con ácidos próticos:



La obtención de 2,3,6-tri-O-acetil-D-galactono-1,4-lactona (278) es la llave que nos abre la puerta para la síntesis de la 5-O-metil-D-galactofuranosa (137) que hasta el momento no había sido descrita. La secuencia sintética que nos permitiría obtener dicho azúcar es la siguiente: metilación del OH-5 del compuesto 278, reducción selectiva del carbonilo de la lactona con disiamilborano y finalmente desacilación en medio básico. (Fig. 100).

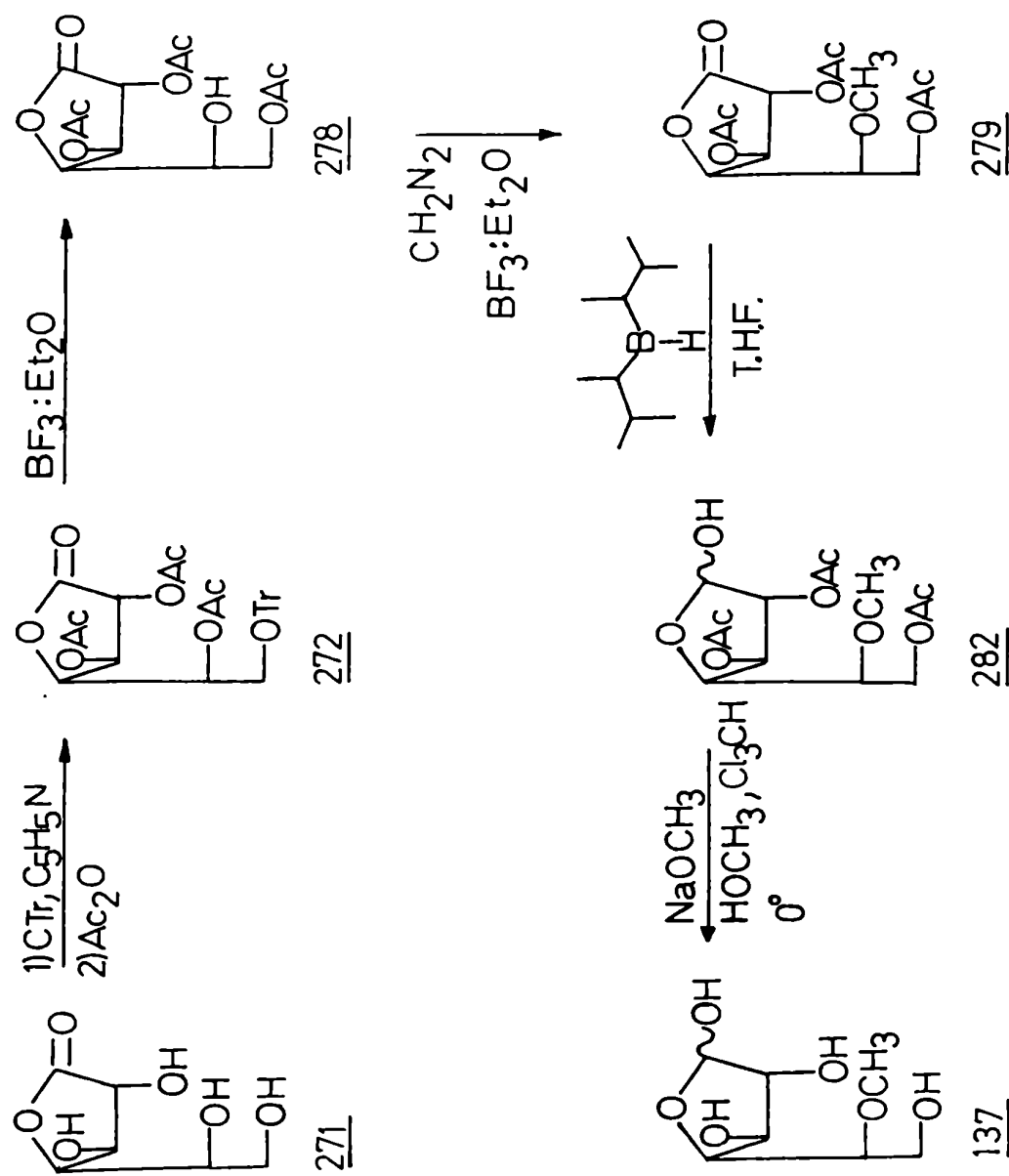
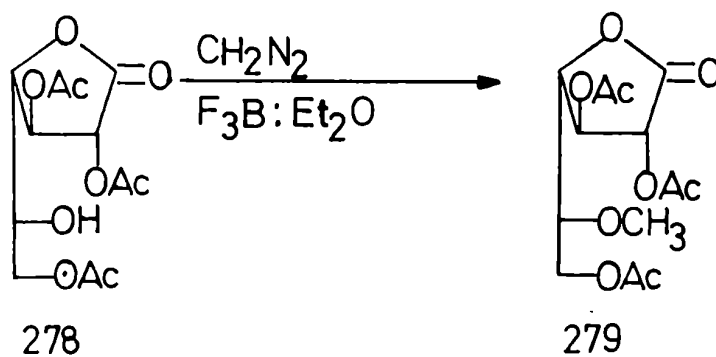


FIGURA 100: Síntesis de 5-O-metil-D-galactofuranosa (137) a partir de D-galactono-1,4-lactona (271)

VI.2.3.5.- 2,3,6-tri-O-acetil-5-O-metil-D-galactono-1,4-lactona
(279)

El primer paso (a partir de 278) de la secuencia sintética mencionada (Fig.100) se llevó a cabo tratando la 2,3,6-tri-O-acetil-D-galactono-1,4-lactona (278) con diazometano y trifluoruro de boro-eterato durante 30 minutos a -5° condiciones en las que no se han observado migraciones de acilos⁷⁵. Así se obtuvo un producto que luego de ser purificado por cromatografía en columna se caracterizó en base a los datos espectroscópicos como la 2,3,6-tri-O-acetil-5-O-metil-D-galactono-1,4-lactona (279), como jara_{be} con un 83,9% de rendimiento.



El análisis elemental de C y H estaba de acuerdo con la estructura propuesta y el compuesto presentaba actividad óptica, $[\alpha]_D^{20} -38,0^{\circ}$ (c 1, cloroformo).

El espectro I.R. (Fig.101) muestra las siguientes bandas de absorción: a 1800 cm^{-1} la banda correspondiente al carbonilo de 1,4-lactona y a 1750 cm^{-1} la banda correspondiente a los carbonilos de los acetilos. La desaparición de la banda de hidroxilo a 3500 cm^{-1} indica que la metilación ha sido total.

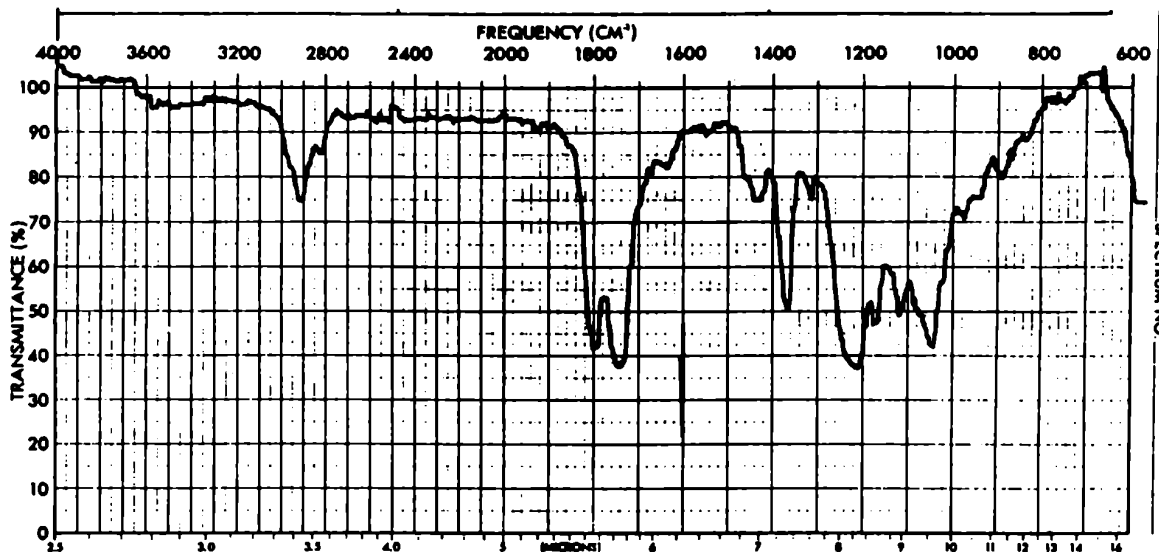


FIGURA 101: Espectro I.R. de 279

El espectro de R.M.N.-¹H (Fig.102) presenta las siguientes señales: entre 5,70 y 5,59 ppm aparecen superpuestas las señales de H-2 y H-3; a 4,45 ppm un doble doblete que se asignó al H-4, con $J_{3,4}$ 5,9 Hz y $J_{4,5}$ 2,8 Hz; a 4,36 ppm un doble doblete correspondiente al H-6, con $J_{5,6}$ 5,5 Hz y $J_{6,6'}$ 11,6 Hz; a 4,19 ppm un doble doblete correspondiente al H-6', con $J_{5,6'}$ 6,4 Hz y $J_{6,6'}$ 11,6 Hz; a 3,63 ppm un multiplete correspondiente al H-5; a 3,55 ppm un singulete que integra para tres protones, correspondiente a los tres hidrógenos del metilo unido al O-5; finalmente a 2,19, 2,13 y 2,10 ppm aparecen tres señales que integra cada una para tres hidrógenos, correspondientes a los metilos de los tres grupos acetilo.

La desaparición de la señal del hidrógeno hidroxílico y la aparición del singulete a 3,55 ppm correspondiente a los hidrógenos del éter metílico, confirman que la metilación ha sido efectiva. Por otra parte los demás hidrógenos resuenan a frecuencias similares a las del compuesto hidroxilado de partida (278) (Ta-

bla 34), debido a que el cambio de un hidrógeno hidroxílico por un grupo metilo no ocasiona mayores desplazamientos.

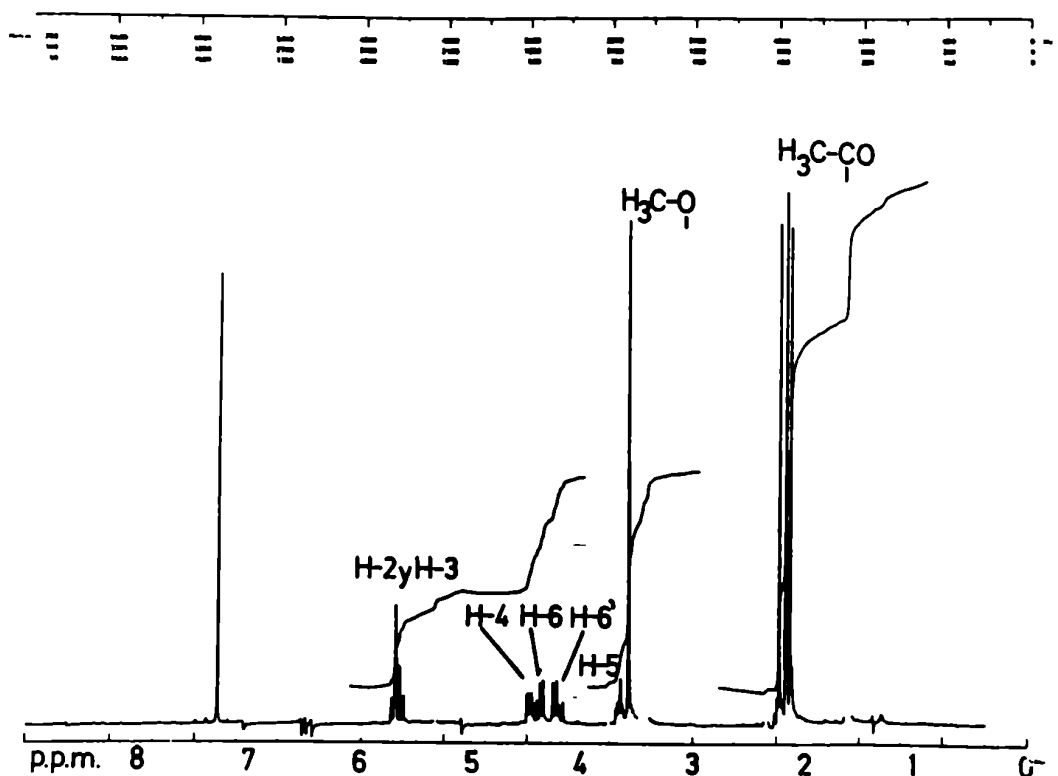


FIGURA 102: Espectro de R.M.N.-¹H de 279 en Cl_3CD (200 MHz)

TABLA 34: Comparación de los espectros de R.M.N.-¹H de los compuestos 278 y 279

Compuesto	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6, H-6'
<u>279</u>	5,70-5,59		4,45	3,63	4,36-4,19
<u>278</u>	5,68	5,38	4,40	3,80	4,20
$\delta(\underline{279}) - \delta(\underline{278})$	-0,09	0,21	0,05	-0,17	-0,01
	a	a			a
	0,02	0,32			0,16

Como se observa en la tabla 34, al igual que en el compuesto 278 el H-5 es de los hidrógenos de la cadena de azúcar el que resuena a campos más altos, lo que implica que es el O-5 el que se halla metilado y los oxígenos de C-2, C-3 y C-6 se hallan acetilados.

El espectro de R.M.N.- ^{13}C (Fig.103) presenta a 170,4, 170,0 y 169,5 ppm las señales correspondientes a los carbonos carbonílicos de los tres grupos acetilo y a 168,3 ppm la correspondiente al carbonilo de la 1,4-lactona.

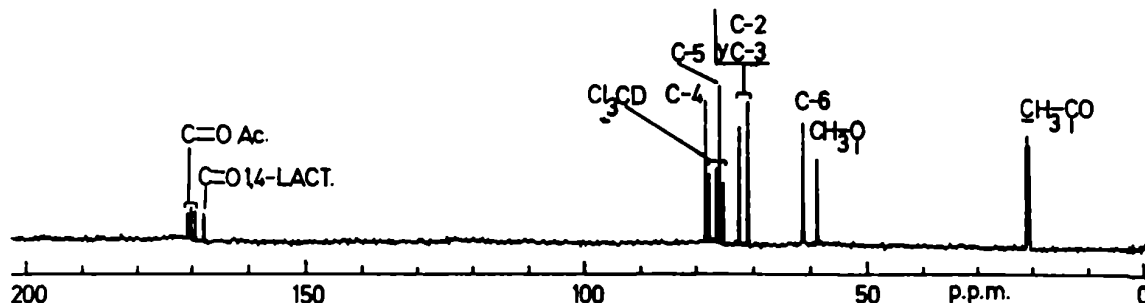


FIGURA 103: Espectro de R.M.N.- ^{13}C T.D. de 279 en Cl_3CD (25,2 MHz)

La señal de C-5 fue asignada por irradiación selectiva (D.F.U.) (Fig.104), cuando se irradió a 3,63 ppm (H-5) se observó un singulete a 76,7 ppm que se asignó al C-5; este corrimiento de 9,1 ppm a campos más bajos respecto del compuesto hidroxilado de partida (278) (Tabla 35), es el corrimiento característico observado cuando se metila un grupo hidroxilo^{145,146,190}. Se confirma así que el hidroxilo de C-5 se halla metilado. Los carbonos en beta sufren normalmente desplazamientos a campos más altos, entre 0 y 4 ppm, por lo tanto la señal a 79,2 ppm se asignó al C-4,

que aparece a la misma frecuencia que en el compuesto hidroxilado (278); mientras que la señal a 61,8 ppm, que aparece 2,5 ppm a campos más altos se asignó al C-6.

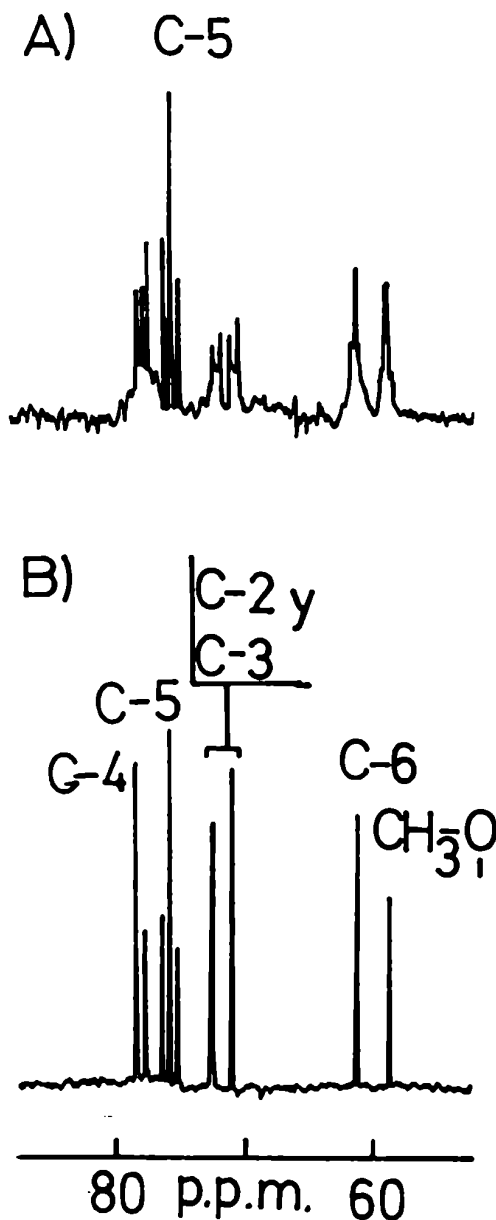


FIGURA 104: Asignación de la señal de C-5 de 279 por irradiación selectiva (D.F.U.). A.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 3,63 ppm (H-5) en cloroformo-d (25,2 MHz). B.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 T.D. en cloroformo-d (25,2 MHz)

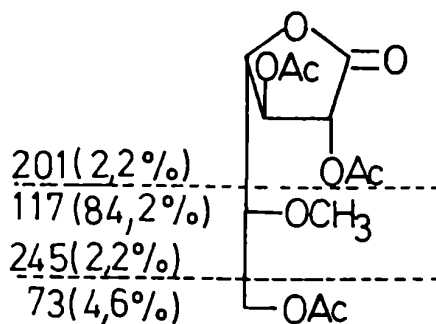
Las señales a 72,8 y 72,0 ppm correspondientes a los carbonos 2 y 3 no pudieron ser asignadas sin ambigüedad. La señal a 59,4 ppm se asignó al carbono metílico del éter. Por último las señales a 20,7, 20,6 y 20,4 ppm fueron asignadas a los carbonos metílicos de los tres grupos acetilo.

TABLA 35: Comparación de los espectros de R.M.N.- ^{13}C de los compuestos 278 y 279

Compuesto	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<u>279</u>	72,0 o 72,8	72,8 o 72,0	79,2	76,7	61,8
<u>278</u>	72,1 o 72,4	72,4 o 72,1	79,2	67,6	64,3
$\delta(279) - \delta(278)$	-0,4 a 0,7	-0,4 a 0,7	0,0	9,1	-2,5

Por lo tanto se confirma por espectroscopía de R.M.N.- ^{13}C la estructura asignada en base a los datos espectroscópicos de I.R. y R.M.N.- ^1H .

En el E.M. de 279 (Tabla 36) se observan los siguientes iones primarios: a m/z 287-el proveniente de la pérdida del radical O-metilo; a m/z 259 el proveniente de la pérdida del radical acetato. Los otros cuatro iones primarios provienen de las posibles rupturas α entre carbonos vecinos de la cadena lateral, según se indica a continuación:



Los iones obtenidos y la proporción relativa de los mismos confirma que la lactona se halla metilada en el hidroxilo de C-5 pues las rupturas favorecidas son las que ocurren en α al carbono O-metilado, dejando la carga positiva sobre dicho oxígeno²⁰⁵.

TABLA 36: E.M. de 279

Ión (m/z)	Intensidad relativa (%)	Asignación tentativa
287	4,0	$M^+-CH_3O^{\cdot}$
259	4,1	M^+-AcO^{\cdot}
245	2,2	$M^+-AcOCH_2^{\cdot}$
243	6,7	287-CO ₂
201	2,2	$M^+-CH_3CHCH_2OAc$
185	13,6	245-AcOH
145	9,0	Ac ₃ O ⁺
143	17,5	185-CH ₂ CO
142	8,6	201-AcO [·]
141	1,3	201-AcOH
117	84,2	CH ₃ = $\overset{+}{O}$ CHCH ₂ OAc
115	9,9	143-CO
103	12,7	Ac ₂ $\overset{+}{O}$ H
100	11,5	142-CH ₂ CO
99	5,4	141-CH ₂ CO
87	14,1	115-CO
73	4,6	CH ₂ = $\overset{+}{O}$ Ac
71	4,5	99-CO
43	100,0	Ac ⁺

De las dos posibles rupturas α al carbono O-metilado, la más favorecida será aquella que forme el radical más estable (Fig. 105). Se observa que la ruptura α que conduce al ión m/z 117 produce un radical secundario (280) que será más estable que el primario (281) que se obtiene de la ruptura α que conduce al ión m/z 245. De ahí la mayor proporción del primero. Otro dato que justifica la preponderancia del ión m/z 117 es que los fragmentos pri

marios de mayor masa son los menos intensos en este tipo de compues_
tos, probablemente debido a posteriores degradaciones.²⁰⁵

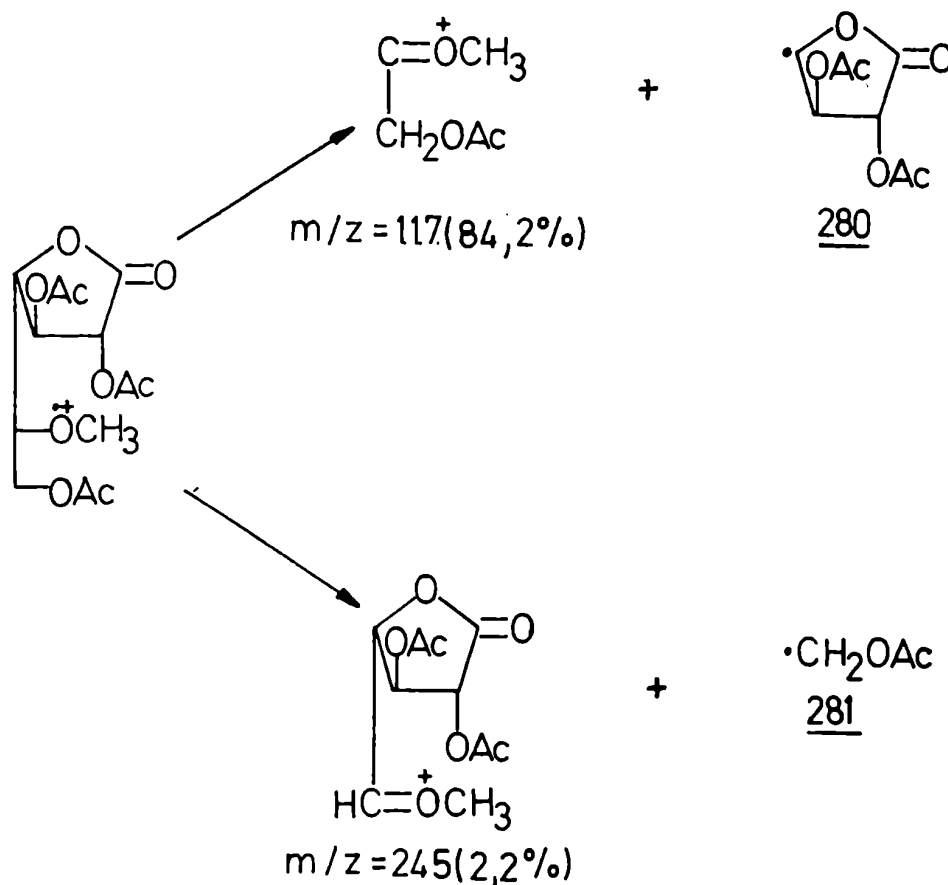


FIGURA 105: Rupturas α en el E.M. de 279

A partir del ión m/z 245 se obtiene la secuencia $185 \rightarrow 143 \rightarrow 115 \rightarrow 87$ por pérdidas sucesivas de ácido acético, cetena y dos moléculas de monóxido de carbono (Fig.106). Una secuencia similar se obtiene a partir del ión m/z 201: $141 \rightarrow 99 \rightarrow 71 \rightarrow 43$. A partir del ión m/z 201 se obtiene también la secuencia: $201 \rightarrow 142 \rightarrow 100$ por pérdidas consecutivas de radical acetilo y cetena.

El pico base corresponde al ión m/z 43 característico del grupo Ac^+ . Los iones m/z 145 y 103 son comunes a los compuestos acetilados y sus estructuras son:

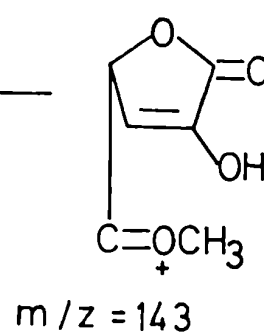
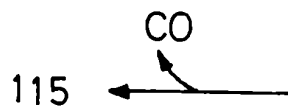
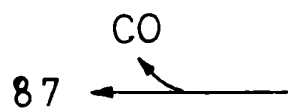
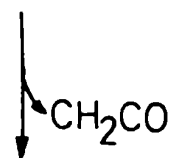
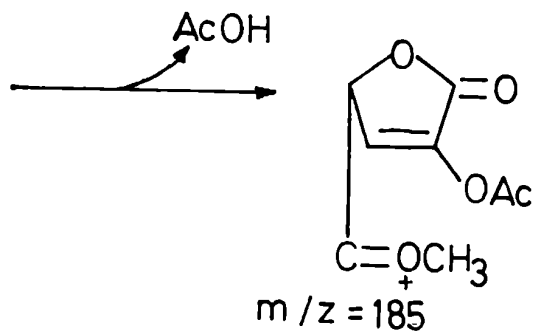
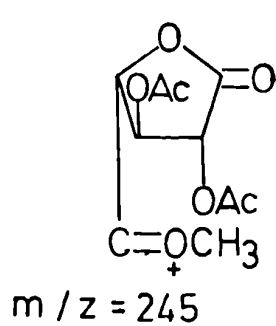
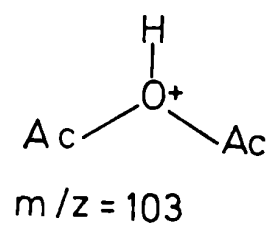
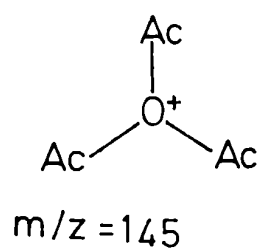
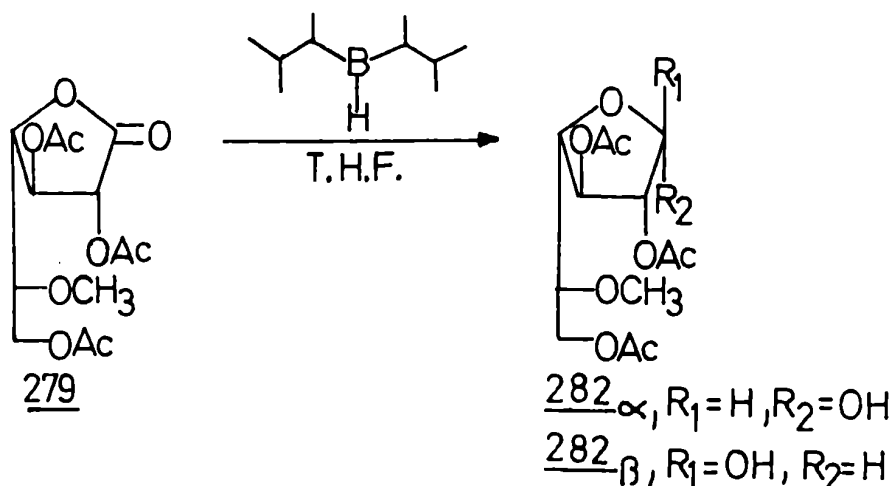


FIGURA 106

VI.2.3.6.- 2,3,6-tri-O-acetil-5-O-metil-D-galactofuranosa (282)

El segundo paso (a partir de 278) de la secuencia sintética (Fig.100) se llevó a cabo tratando la 2,3,6-tri-O-acetil-5-O-metil-D-galactono-1,4-lactona (279) con una solución 2 M de disiamilborano en T.H.F. Luego de 20 horas a temperatura ambiente se obtuvo un producto que después de ser purificado por cromatografía en columna se caracterizó como la 2,3,6-tri-O-acetil-5-O-metil-D-galactofuranosa (282). El compuesto 282 se obtuvo como un jarabe con un 70% de rendimiento.



El análisis elemental de C y H estaba de acuerdo con la estructura propuesta y el compuesto presentaba actividad óptica, $[\alpha]_D^{20} -20,9^\circ$ (c 1, cloroformo).

El espectro I.R. (Fig.107) muestra las siguientes bandas de absorción: a 3400 cm^{-1} una banda ancha correspondiente al hidroxilo; a 1740 cm^{-1} la banda correspondiente a los carbonilos de los acetilos. La desaparición de la banda de carbonilo de 1,4-lactona y la aparición de la banda de OH, indica que la reducción ha sido total.

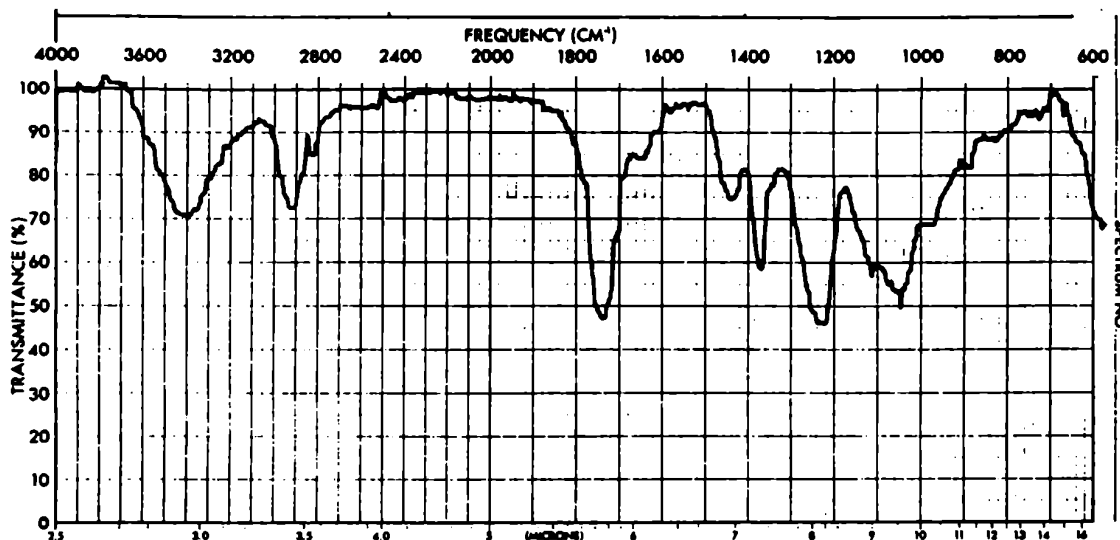


FIGURA 107: Espectro I.R. de 282

El espectro de R.M.N.-¹H (Fig.108) presenta las siguientes señales: entre 5,48 y 5,02 ppm un multiplete que integra para tres protones, atribuidos a los hidrógenos 1, 2 y 3; entre 4,38 y 4,03 ppm otro multiplete que integra para tres protones atribuidos a los hidrógenos 4, 6 y 6'; a 3,69 ppm y 3,58 ppm aparecen dos singuletes que en total integran para tres protones y corresponden por lo tanto a los hidrógenos de los metil éteres de los anómeros α y β ; a 3,45 ppm aparece un multiplete asignado al H-5 y entre 2,18 y 2,02 ppm aparecen varios singuletes superpuestos que integran en total para 9 hidrógenos, correspondientes a los metilos de los grupos a cetilo.

La complejidad y la mala resolución del espectro de R.M.N.-¹H se debe a la presencia de los dos anómeros, siendo las señales de los hidrógenos del metil éter las que nos permiten calcular la relación de ambos en el equilibrio que es 1:1.

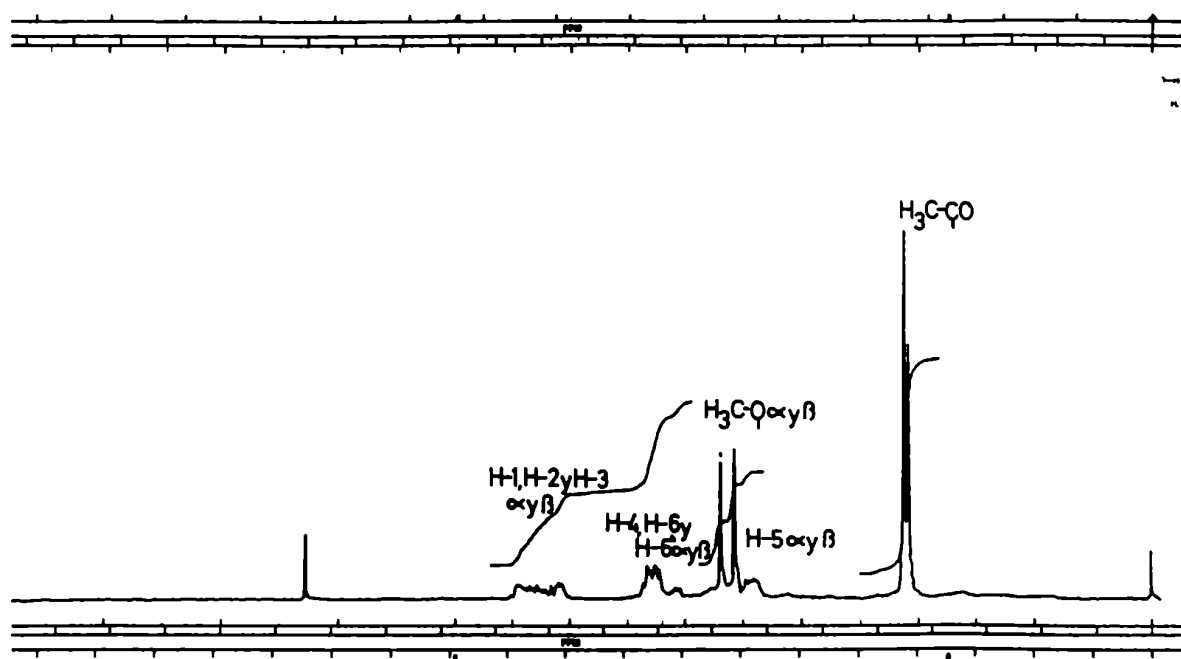
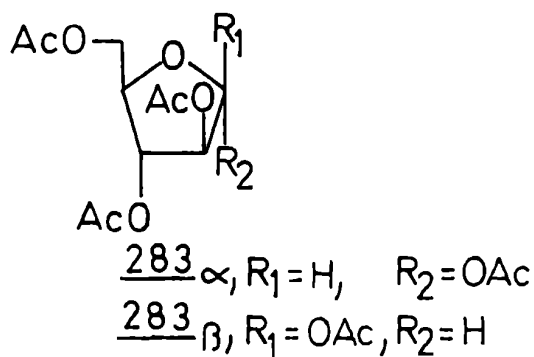


FIGURA 108: Espectro R.M.N.-¹H de 282 en Cl₃CD (100,1 MHz)

El espectro de R.M.N.-¹³C (Fig.109) presenta a 170,7, 170,5 170,3, 170,1 y 169,9 ppm las señales correspondientes a los carbonos carbonílicos de los grupos acetilo. Para asignar las señales de los carbonos anoméricos se tuvo en cuenta el hecho que en las furanosas una relación 1,2-trans entre hidrógenos vecinos provoca el corrimiento a campos más bajos en los carbonos correspondientes²⁰⁶⁻²⁰⁸. Por ejemplo el C-1 de la 1,2,3,5-tetra-O-acetil- α -D-arabinofuranosa (283 α), que posee una relación trans entre H-1 y H-2, resuena a 99,4 ppm, mientras que el anómero β (283 β) (H-1 y H-2 cis) resuena a 93,7 ppm²⁰⁹.



Volviendo a nuestro caso en el anómero β (282 β) que posee una relación 1,2-trans entre H-1 y H-2, el C-1 aparecerá a campos más bajos que en el anómero α (282 α); entonces la señal a 100,3 ppm fue asignada al C-1 β y la señal a 95,0 ppm al C-1 α .

Los valores encontrados para los carbonos anoméricos de las furanosas libres o aciladas con una relación H-1,H-2 trans son entre 98 y 103 ppm, mientras que para los que poseen una relación H-1,H-2 cis los valores encontrados oscilan entre 92 y 97 ppm²¹⁰. Por lo tanto los valores encontrados para el C-1 de ambos anómeros (100,3 ppm para el anómero β (H-1,H-2 trans) y 95,0 ppm para el anómero α (H-1,H-2 cis)) concuerdan con los valores publicados.

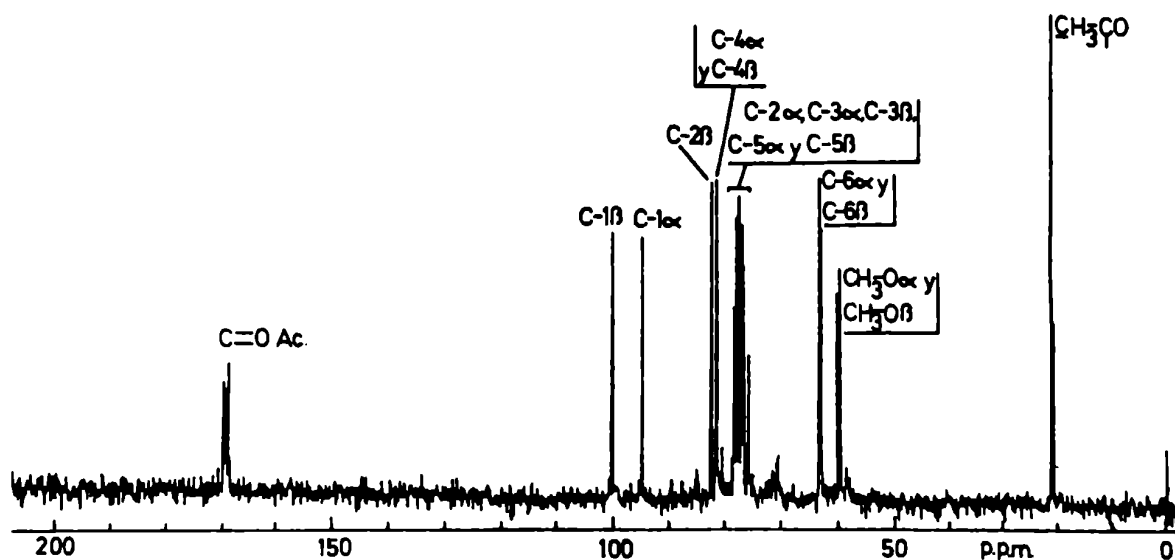


FIGURA 109: Espectro de R.M.N.-¹³C T.D. de 282 en Cl_3CD (25,2 MHz)

Con el objeto de facilitar las restantes asignaciones se aplicó la técnica D.F.U., irradiando a 4,1 ppm (zona donde resuenan los hidrógenos 4,6 y 6' de ambos anómeros) (Fig.110). La señal a 81,5 ppm permaneció como singulete y se asignó a los carbonos 4- α y 4- β , que no se diferenciarían por R.M.N.-¹³C. Las señales correspondientes a los carbonos 6 de ambos anómeros (63,1 y 62,8 ppm) aparecían con una constante de acoplamiento residual (J_R) muy pequeña (Fig.110).

La señal a 82,3 ppm se asignó al C-2 β , que debido a la relación 1,2-trans entre los hidrógenos 1 y 2, debe resonar 5-6 ppm a campos más bajos que la correspondiente al C-2 α . Las restantes señales (77,9, 77,8, 77,4, 76,8 y 76,6 ppm) corresponderían a los carbonos 2 α , 3 α , 3 β , 5 α y 5 β y no pudieron asignarse inequívocamente.

Los dos singuletes a 59,8 y 59,4 ppm corresponden a los carbonos de los metil éteres de ambos anómeros. Finalmente a 20,8 y 20,6 ppm aparecen las señales de los carbonos metílicos de los grupos acetilo.

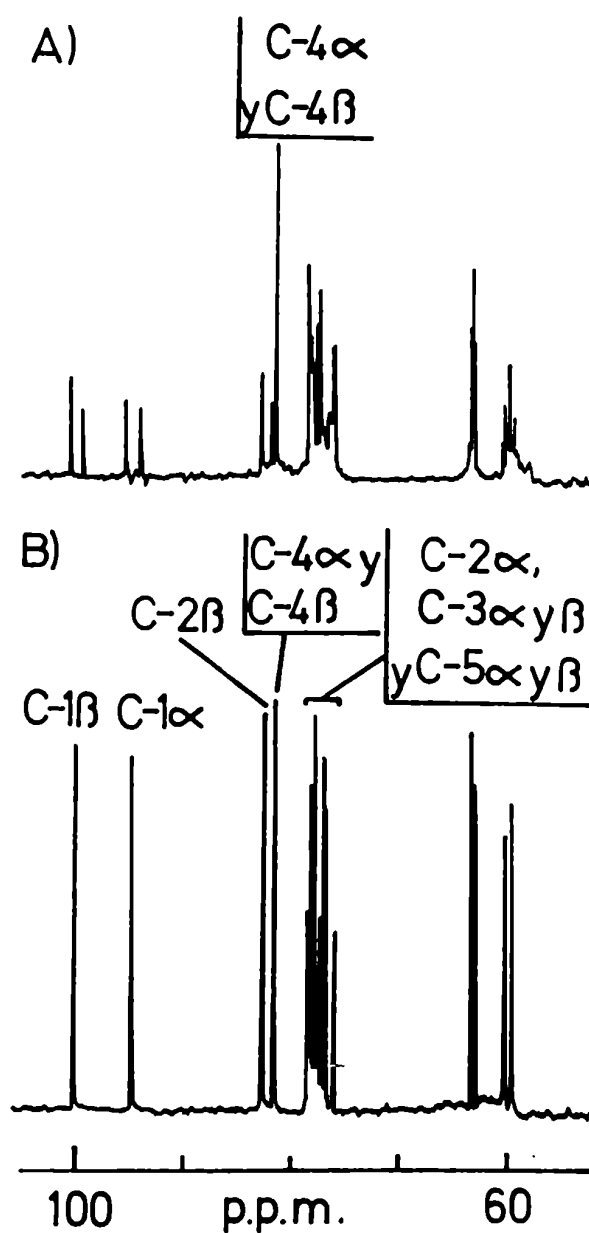
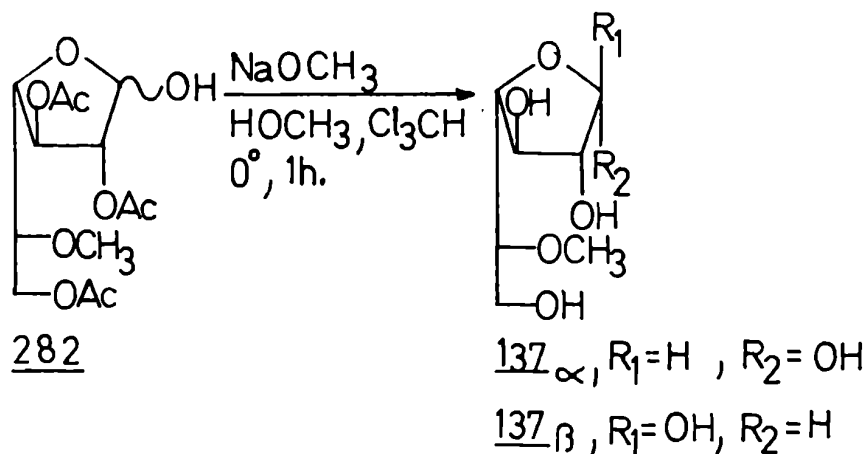


FIGURA 110: Asignación de las señales de $C-4\alpha$ y $C-4\beta$ de 282 por irradiación selectiva (D.F.U.). A.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 4,10 ppm (H-4, H-6 y H-6') en cloroformo- d (25,2 MHz). B.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 T.D. en cloroformo- d (25,2 MHz)

VI.2.3.7.- 5-O-metil-D-galactofuranosa (137)

El tercer y último paso (a partir de 278) de la secuencia sintética propuesta (Fig. 100) se llevó a cabo tratando la 2,3,6-tri-O-acetil-5-O-metil-D-galactofuranosa (282) con una solución 0,5 N de metóxido de sodio en metanol y cloroformo a 0°. Luego de 1 hora se obtuvo un producto principal que purificado por cromatografía en columna de sílica gel-H y cristalizado de *n*-propanol, se caracterizó como la 5-O-metil-D-galactofuranosa (137) cristalina (p.f. 135-137°) con un 66% de rendimiento



El análisis elemental de C y H estaba de acuerdo con la estructura propuesta y el compuesto presentaba actividad óptica, $[\alpha]_D^{20} -15,7^\circ$ (c 0,5, H₂O)

El espectro de R.M.N.-¹H (Fig.111) presenta en la zona de los hidrógenos anoméricos dos señales, una a 5,29 ppm (J_{1,2} 3,5 Hz) y otra a 5,23 ppm (J_{1,2} 2,0 Hz). Para asignarlas se tuvieron en cuenta las siguientes reglas:

a.- en los derivados de aldofuranosas en los cuales los hidrógenos de los carbonos 1 y 2 son trans, J_{1,2} es pequeña (0-

2 Hz), y en aquellos que son cis, $J_{1,2}$ tiene un valor entre 3 y 5 Hz²¹¹⁻²¹³.

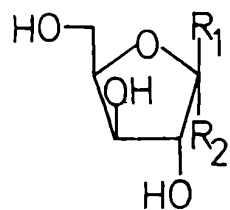
b.- los hidrógenos anoméricos con una relación H-1, H-2-cis resuenan a campos más bajos que los de los anómeros con una relación H-1, H-2-trans²¹¹.

c.- de consideraciones teóricas es de esperar que los anómeros H-1, H-2-trans sean más estables que los anómeros H-1, H-2-cis y por lo tanto la señal del primero deberá ser la más intensa²¹⁴; la excepción es la D-idofuranosa (285) (Tabla 37)

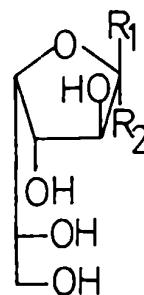
d.- se demostró que entre furanosas homomorfas (o sea que los cuatro átomos de carbono del anillo tienen la misma configuración o los cuatro tienen configuración enantiómera) la presencia de un átomo de carbono fuera del anillo o un cambio en la configuración en el C-5, no produce mayores cambios en el espectro de R.M.N.-¹H²¹⁴ de la zona anomérica.

Como ejemplo se dan en la tabla 37 los desplazamientos químicos, las constantes de acoplamiento de primer orden y las áreas relativas de tres furanosas homomorfas: la D-xilofuranosa (284), la D-idofuranosa (285) y la 5-O-metil-D-glucofuranosa (106). El hecho de utilizar como comparación la 5-O-metil-D-glucofuranosa (106) se debe a que en solución acuosa la D-glucosa sólo existe como α y β piranosa. De la comparación de estos tres azúcares se observa el cumplimiento de todas las reglas enunciadas anteriormente, o sea en los anómeros 1,2-cis los hidrógenos anoméricos resuenan a campos más bajos, poseen constantes de acoplamiento mayores y su proporción en el equilibrio es menor que la de los anómeros 1,2-trans; la excepción a esto último es la D-idofuranosa (285) ya mencionada. En base a todo esto la señal de la 5-O-metil-D-galactofuranosa (137) de menor intensidad, que resuena a campos más bajos (5,29 ppm) y que posee una constante de acoplamiento de 3,5 Hz fue asignada al anómero α (H-1, H-2-cis), mientras que la señal de mayor intensidad a campos más altos (5,23 ppm) y con constante de acoplamiento 2,0 Hz fue asignada al anómero β (H-1, H-2-trans) (Tabla 37).

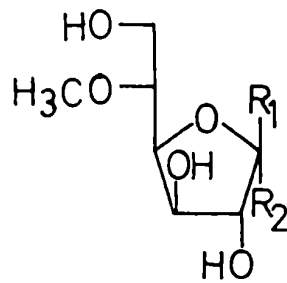
* α $R_1=H, R_2=OH$; β $R_1=OH, R_2=H$



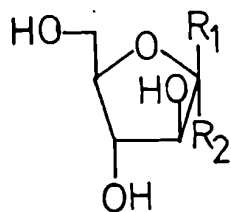
284*



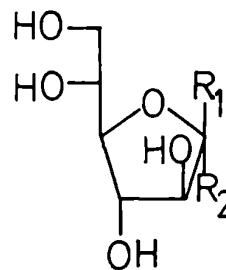
285*



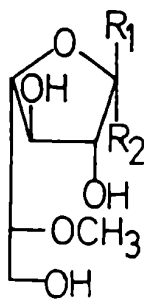
106*



146*



286*



137*

Por último se puede observar en la tabla 37 que los valores de desplazamiento químico, constantes de acoplamiento e intensidad relativa de ambos hidrógenos anoméricos de la 5-O-metil-D-galactofuranosa (137) concuerdan bastante bien con los de los correspondientes azúcares homomorfos (D-arabinofuranosa (146) y D-altrofuranosa (286)) de acuerdo a lo predicho en la regla d.-. De esta forma se confirma el carácter furanósico y la estructura de la monometil-galactosa obtenida.

TABLA 37: Desplazamientos químicos (ppm), constantes de acoplamiento de primer orden (Hz) a 100 MHz y proporción relativa de los hidrógenos anoméricos de aldofuranosas homomorfas ²¹⁴.

Aldofuranosa	cis-1,2		trans-1,2		trans:cis
	δ	$J_{1,2}$	δ	$J_{1,2}$	
<u>284</u>	α 5,39	4,0	β 5,19	*	*
<u>285</u>	β 5,40	4,0	α 5,18	1,3	0,8:1
<u>106</u>	α 5,45	4,0	β 5,18	0,8	1,1:1**
<u>146</u>	β 5,27	4,1	α 5,26	1,0	1,3:1
<u>286</u>	β 5,27	4,5	α 5,23	2,0	1,6:1
<u>137</u>	α 5,29	3,5	β 5,23	2,0	2,0:1

* Dichos valores no fueron suministrados.

** Según Stevens ⁸³

Los hidrógenos 2,3,4,5,6 y 6' no se pudieron resolver y aparecen entre 4,2 y 3,6 ppm. Finalmente a 3,5 ppm aparece un sin gulete que integra para tres protones, correspondiente a los tres hidrógenos del grupo metilo.

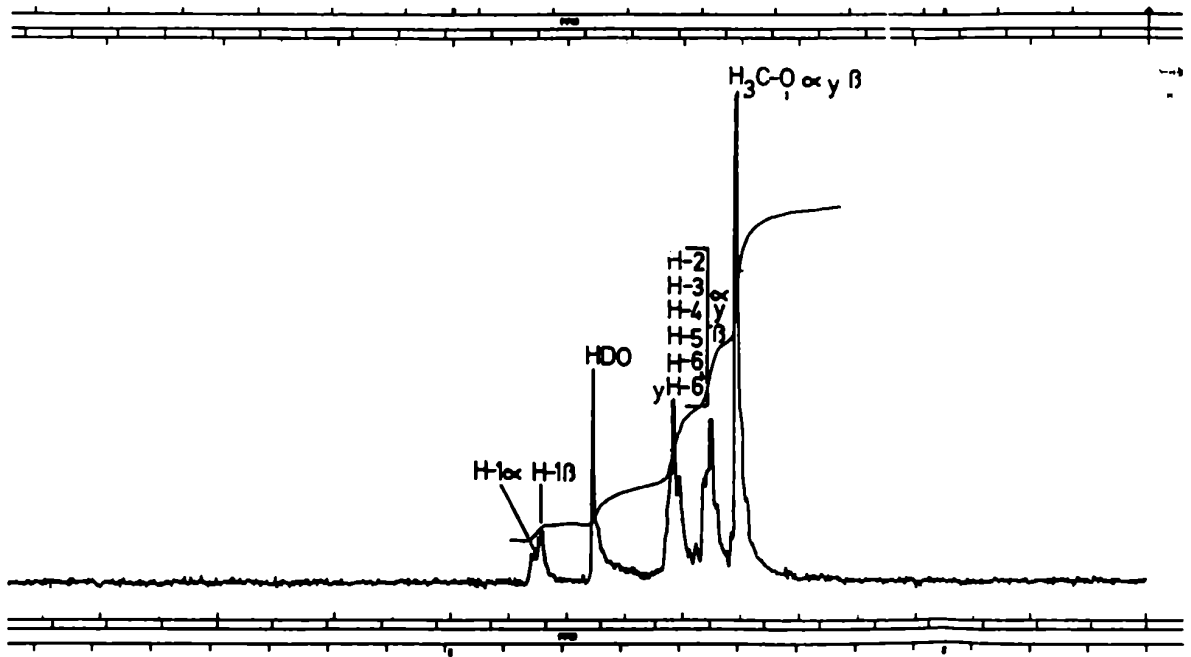


FIGURA 111: Espectro de R.M.N.- ^1H de 137 en D_2O (100,1 MHz)

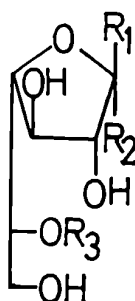
El espectro de R.M.N.- ^{13}C (Fig.112) muestra en la zona anomérica una señal a 101,7 ppm (C-1 β) y otra a 95,9 ppm (C-1 α), que se asignaron considerando que una relación 1,2-trans entre los hidrógenos provoca un desplazamiento a campos menores de los carbonos correspondientes²⁰⁶⁻²⁰⁸. Por otra parte, las asignaciones coinciden muy bien con las hechas para los carbonos anoméricos de la D-galactofuranosa (287)²¹⁰ (Tabla 38), que son 101,8 ppm para el anómero β y 95,8 ppm para el anómero α .

Para asignar las señales de los carbonos 2,3,4,5 y 6 de ambos anómeros se comparó con los espectros de R.M.N.- ^{13}C de la α -D-galactofuranosa (287 α) y la β -D-galactofuranosa (287 β) (Tabla 38)²¹⁰. Por otra parte se tuvo en cuenta la mayor proporción de anómero β , con lo cual las intensidades relativas resultan de gran ayuda para hacer las asignaciones.

TABLA 38: Espectros de R.M.N.- ^{13}C de los compuestos 136, 137, 137, 287 y 287.

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<u>136</u>	109,0	81,8	77,8	83,4	81,8	60,9
<u>287</u> α	95,8	77,1	75,1	81,6	*	63,3
<u>287</u> β	101,8	82,2	76,6	82,8	71,5	63,6
<u>137</u> α	95,9	77,2	75,4	80,9	83,5	60,5
<u>137</u> β	101,7	82,3	76,9	82,3	82,3	60,9
		o		o	o	
		81,5		81,5	81,5	

* Dicho valor no fue suministrado.



136, $R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3$

137 α , $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{CH}_3$

137 β , $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3$

287 α , $R_1 = R_3 = \text{H}$, $R_2 = \text{OH}$

287 β , $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = R_3 = \text{H}$

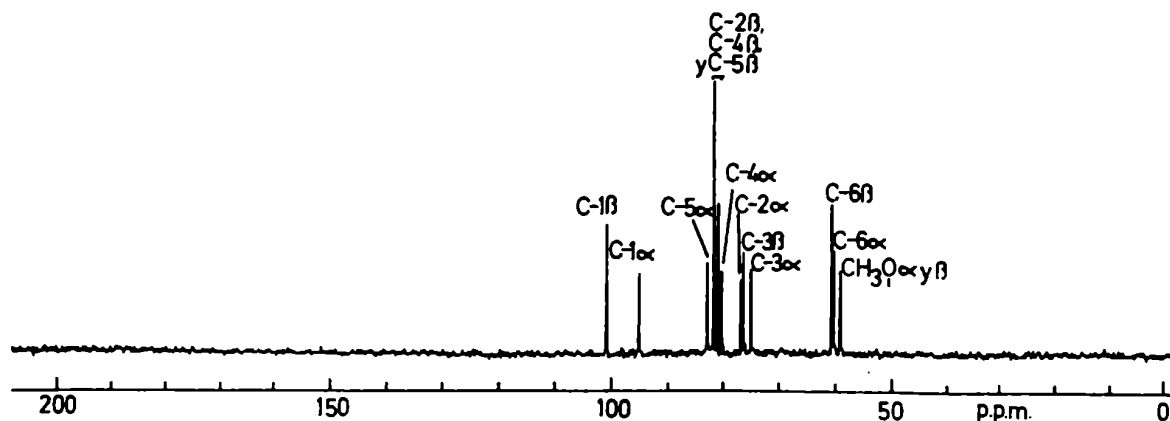


FIGURA 112: Espectro de R.M.N.- ^{13}C de 137 en H_2O (25,2 MHz)

La metilación de O-5 debe provocar un corrimiento de 7-11 ppm a campos más bajos del C-5 de ambos anómeros de la 5-O-metil-D-galactofuranosa (137), respecto a igual carbono de ambos anómeros de la D-galactofuranosa (287), mientras que los carbonos vecinos a C-5 (C-4 y C-6) deberían sufrir desplazamientos de 0 a 4 ppm a campos más altos. Los carbonos 2 y 3 no deberían sufrir mayores variaciones. Por lo tanto y teniendo en cuenta además las intensidades relativas, las señales a 77,2, 76,9 y 75,4 ppm fueron asignadas a los carbonos 2α , 3β y 3α respectivamente. Quedan las señales a 83,5 y 80,9 ppm del anómero α para asignarlas a los carbonos 4 y 5. El C-4 de la α -D-galactofuranosa (287 α) resuena a 81,6 ppm (Tabla 38) y como dijimos, al metilar el hidroxilo del carbono 5 vecino, dicha señal debería correrse a campos más altos, por lo tanto la señal a 80,9 ppm fue asignada al C-4 α y la señal a 83,5 ppm fue asignada al C-5 α . Si bien el C-5 de la α -D-galactofuranosa (287 α) no fue resuelto es lógico suponer que debería aparecer en un valor cercano al del C-5 β (71,5 ppm), por lo tanto el corrimiento a 83,5 ppm del C-5 α de la 5-O-

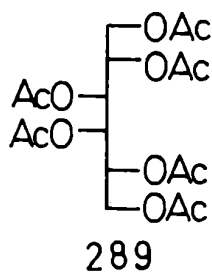
metil- α -D-galactofuranosa (137 α) implica sin lugar a dudas que el grupo metilo se halla unido al oxígeno de C-5.

Quedan las señales a 82,3 y 81,5 ppm (la primera como una señal doble) que no pudieron ser asignadas sin ambigüedad y que corresponden a los carbonos aún no asignados: C-2 β , C-4 β y C-5 β . Sea cual fuere la asignación correcta de estos tres carbonos, se pueden destacar dos cosas: primero, el C-2 β resuena a campos sensiblemente más bajos que el C-2 α (77,2 ppm) debido nuevamente a la relación 1,2-trans entre los hidrógenos 1 y 2 en el anómero β . Segundo, el C-5 β resuena a campos mucho menores que el C-5 de la β -D-galactofuranosa (287 β) (Tabla 38) lo cual confirma nuevamente que dicho carbono se halla O-metilado. La señal a 60,9 ppm fue asignada por su intensidad al C-6 β y la señal a 60,5 ppm al C-6 α . Si comparamos ambos valores con los carbonos 6 de los anómeros α y β de la D-galactofuranosa (287) (Tabla 38) vemos que en el compuesto metilado hay un corrimiento en el C-6 de ambos anómeros de aproximadamente 2,7-2,8 ppm a campos más altos, lo cual está en concordancia con la presencia de un grupo O-metilo en C-5. Un comportamiento similar se observa al pasar del metil β -D-galactofuranósido (288), cuyo C-6 resuena a 63,6 ppm, al metil 5-O-metil- β -D-galactofuranósido (136)^{91,215}, cuyo C-6 resuena a 60,9 ppm²¹⁵ .

Finalmente a 59,4 ppm resuena la señal del carbono metoxílico de ambos anómeros.

En la tabla 38 se incluyen también los datos de R.M.N.-¹³C del metil 5-O-metil- β -D-galactofuranósido (136)^{91,215} . Se observa que salvo la señal de C-1, las señales de los restantes carbonos son concordantes con las del anómero β de la 5-O-metil-D-galactofuranosa (137 β). El corrimiento a campos más bajos de la señal de C-1 de 136 respecto a igual carbono de 137 β , se debe al desplazamiento originado por la metilación del hidroxilo anomérico del primero.

Para confirmar que no hubo cambios en la configuración D-galacto de partida, se demetiló la 5-O-metil-D-galactofuranosa (137) con tricloruro de boro, luego se redujo al alditol con borohidruro de sodio y finalmente se acetiló con anhídrido acético: piridina (1:1) para obtener un compuesto que por c.g.l. mostró un único pico en la zona de los exitores peracetilados, que coincidía con el hexa-O-acetil-galactitol (289), confirmando así la configuración asignada.



VI.2.3.8.- Conclusión

Se describe por primera vez la síntesis de la 5-O-metil-D-galactofuranosa (137) a partir de la D-galactono-1,4-lactona (271) comercial, en cinco pasos (Fig.100) con un rendimiento total del 25%. El paso clave de este método es la destritilación con trifluoruro de boro-eterato de 272, en la cual ocurre una migración del grupo acilo del O-5 secundario al O-6 primario.

La utilidad y la ventaja principal de este método frente a los ya vistos para obtener 5-O-metil-hexófuranosas (sección III.3.-, pág.49), radica en que partiendo de la 1,4-aldonolactona correspondiente se puede obtener en principio, cualquiera de los 5-O-metil éteres de hexofuranosas, la mayoría de los cuales aún no han sido sintetizados.

Saeki e Iwashige⁹¹ obtuvieron el metil 5-O-metil-D-galactofuranósido (136) como jarabe, con un 66% de rendimiento, aunque sólo dan para este compuesto su poder rotatorio y su espectro de R.M.N.-¹³C. Por hidrólisis ácida se podría obtener la 5-O-metil-D-galactofuranosa (137), pero los autores no la describen. Para obtener el compuesto 136 parten de un producto altamente funcionalizado como es el metil 2,3-di-O-bencil-6-O-tritil- α,β -D-galactofuranósido (138) y por lo tanto no sería un método general de síntesis de 5-O-metil-hexofuranosas (sección III.3.3.-, pág.58).

Los métodos descriptos para sintetizar otras 5-O-metil-hexosas, o bien son muy específicos o bien son largos y tediosos. Por ejemplo: la síntesis de la 5-O-metil-D-glucosa (106) por Vargha⁸² (Fig.16, pág.50) si bien es cuantitativa, parte de un producto muy funcionalizado (1,2-O-isopropilidén-3-O-tosil-6-O-benzoil- α -D-glucofuranosa (108) y por lo tanto hace que este método sea específico para obtener el 5-O-metil-éter de la glucosa.

La síntesis de 106 llevada a cabo por Stevens⁸³ (Fig.17, pág.51) no es de utilidad debido al bajísimo rendimiento obtenido (1%).

La síntesis llevada a cabo por Chittenden⁸⁴ (Fig.18, pág.52) dio un buen rendimiento en 5-O-metil-D-glucosa (106) (53%) y el paso clave es la metilación selectiva del hidroxilo de C-5 de la 1,2-O-isopropilidén- α -D-glucofuranosa (115) con diazometano y cloruro estannoso.

En el método desarrollado por Kuzuhara y Fletcher⁸⁹, se obtiene la 2,3,6-tri-O-benzoil-5-O-metil- β -D-glucofuranosa (125) (Fig.19, pág.54) con un rendimiento del 29%. Si bien los autores no lo hacen, por desbenzoilación de este producto se puede obtener la 5-O-metil-D-glucofuranosa (106). Este método puede ser general para la obtención de cualquier 5-O-metil-éter de hexosa ya que no utiliza ninguna reacción específica que dependa de la configuración o reactividad relativa de los hidroxilos. Sin embargo debido al número de pasos utilizados, dicho proceso se hace tedioso.

Las síntesis de 5-O-metil-D-manofuranosa (107) desarrolladas por Perlin⁸⁵ y Randall⁸⁶ (Fig.20, pág.55 y Fig.21, pág.57 respectivamente) además de dar bajos rendimientos (4,3% y 18,5% respectivamente) son específicas para hexosas con una relación cis entre los hidroxilos de C-2 y C-3, ya que dicha configuración relativa se hace necesaria para formar los ciclos de 2,3-carbonato o de 2,3-O-isopropilidén.

De los pocos ejemplos existentes en literatura sobre síntesis de 5-O-metil éteres de hexosas se deduce la dificultad que trae aparejada su preparación. De hecho, sólo se han descrito hasta el presente la 5-O-metil-D-glucosa (106) y la 5-O-metil-D-manosa (107) como jarabes. La importancia del método desarrollado en esta tesis, radica en que además de sintetizar por primera vez la 5-O-metil-D-galactofuranosa (137) cristalina, puede usarse como método general de síntesis de síntesis de 5-O-metilhexosas.

Por otra parte la lactona parcialmente acilada 278 puede ser un intermediario útil para la síntesis de disacáridos con unión 1 → 5 a galactofuranosa, si en lugar de introducir un metilo en O-5 de 278 se sustituye con un glicosilo. Este tipo de unión se ha encontrado en un glicopéptido antigénico exocelular de *Penicillium charlesii*²¹⁶.

VI.3.- R.M.N.-¹³C DE ALDONOLACTONAS Y DESOXIHEXOSAS

VI.3.1.- R.M.N.-¹³C DE ALDONOLACTONAS

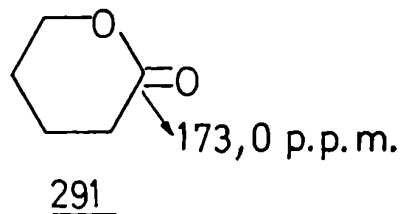
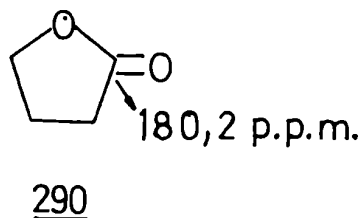
VI.3.1.1.- Introducción

En este capítulo se discutirán los espectros de R.M.N.-¹³C de O-acil-aldono-1,4-lactonas saturadas e insaturadas sintetizadas previamente en nuestro laboratorio y cuyas estructuras ya fueron fehacientemente demostradas^{5,9,10,157}. Estas se analizaron para comparar con los espectros de las lactonas descritas en esta tesis.

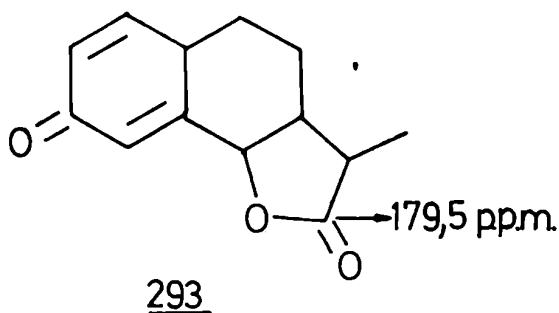
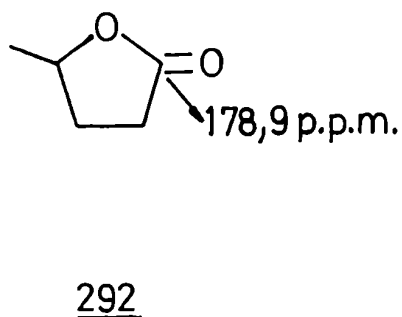
VI.3.1.2.- Generalidades

Los espectros de R.M.N.-¹³C de aldono-1,4 y 1,5-lactonas saturadas benzoiladas que vamos a analizar, presentan cuatro zonas bien definidas:

a.- la zona comprendida entre 165 y 173 ppm correspondiente a los carbonos carbonílicos de 1,4 y 1,5-lactonas y de benzoilos. Las señales de los carbonos carbonílicos son muy útiles para distinguir entre 1,4 y 1,5-lactonas²¹⁷, ya que los carbonilos de las 1,4-lactonas resuenan a campos más bajos que los de las 1,5-lactonas. Por ejemplo: 180,2 ppm para la γ -butirolactona (290) y 173,0 ppm para la δ -valerolactona (291)

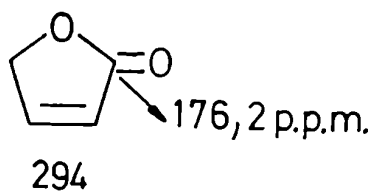


Por otro lado estos mismos autores dicen que la sustitución de un hidrógeno del anillo por un grupo alquilo tiene muy poco o ningún efecto sobre el desplazamiento químico de los carbonos carbonílicos, aunque en realidad esta generalización es un poco arriesgada pues se dan pocos ejemplos y sólo de 1,4-lactonas; por ejemplo: el carbono carbonílico de la 4-metil- γ -butirolactona (292) resuena a 178,9 ppm (1,3 ppm a campos más altos respecto a igual carbono de la δ -butirolactona (290)) y el carbono carbonílico de la santonina 293 resuena a 179,5 ppm (0,7 ppm a campos más altos respecto a igual carbono de la γ -butirolactona (290)).



O sea que los desplazamientos de las señales de R.M.N.-¹³C de los carbonos carbonílicos de las lactonas dependerían más del tamaño del anillo que de los sustituyentes.

Otros autores²¹⁸ muestran que el efecto de un doble enlace conjugado al carbonilo de una 1,4-lactona es desplazar la señal del mismo hacia campos más altos respecto de la γ -butirolactona (290) en aproximadamente 2 a 4 ppm, por ejemplo: el carbono carbonílico de la crotono-1,4-lactona (294) resuena a 176,2 ppm (4,0 ppm a campos más altos respecto a igual carbono de la γ -butirolactona (290)).



Por último los carbonos carbonílicos de los grupos benzoi lo aparecen normalmente a campos más altos que los C-1 de las 1,4 y 1,5-lactonas, entre 165 y 167 ppm.^{145,146}

b.- la zona comprendida entre 127 y 134 ppm correspondiente a los carbonos aromáticos.

c.- la zona comprendida entre 78 y 66 ppm correspondiente a los carbonos acilados. En su mayoría estos carbonos fueron asignados por irradiación selectiva (D.F.U.) o por métodos gráficos (D.F.U.-gráfico¹⁵⁴, sección V.2.-, pág. 100), pues no existen hasta el momento antecedentes bibliográficos que nos permitan asignar dichos carbonos sin ambigüedad.

d.- por último la zona comprendida entre 9 y 35 ppm correspondiente a los carbonos sustituidos únicamente por hidrógenos.

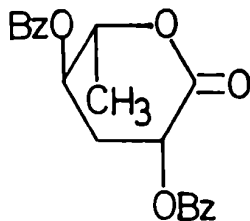
Las lactonas insaturadas presentan algunas señales particulares que serán tratadas oportunamente.

VI.3.1.3.- Discusión de los espectros de R.M.N.-¹³C de aldonolactonas²¹⁹.

En esta sección discutiremos detalladamente como fueron asignadas las distintas señales de los espectros de R.M.N.-¹³C de cada una de las distintas lactonas, para luego resumir las conclusiones finales que surgen de las comparaciones hechas entre los mismos.

VI.3.1.3.1.- R.M.N.-¹³C de aldono-1,5-lactonas

VI.3.1.3.1.1.- R.M.N.-¹³C de la 2,4-di-O-benzoil-3,6-didesoxi-L-arabino-hexono-1,5-lactona (234)



234

En el espectro de R.M.N.-¹³C T.D. de la lactona 234 (Fig. 113) se observan claramente las cuatro zonas antes mencionadas.

En la zona a.-: la señal a 167,6 ppm fue asignada al C-1 (carbonilo de 1,5-lactona) y la señal a 165,1 asignada al carbono carbonílico de los benzoilos.

En la zona b.- se observan entre 133,5 y 128,3 ppm las señales correspondientes a los carbonos aromáticos.

En la zona c.- se observan tres señales: 76,6 ppm, 70,3 ppm y 64,8 ppm. Dichas señales se asignaron por la técnica D.F.U. (Fig.114) teniendo en cuenta el espectro R.M.N.- ^1H . Por irradiación a 4,8 ppm (H-5) se observó un singulete a 76,6 ppm correspondiente al C-5 (Fig.114 A); por irradiación a 5,25 ppm (H-4) se observó un singulete a 70,3 ppm correspondiente al C-4 (Fig.114 B) y por irradiación a 5,85 ppm (H-2) se observó un singulete a 64,8 ppm correspondiente al C-2 (Fig.114 C).

Por último en la zona d.- aparecen dos señales: la señal a 30,1 ppm correspondiente al C-3 y la señal a 19,1 ppm correspondiente a C-6.

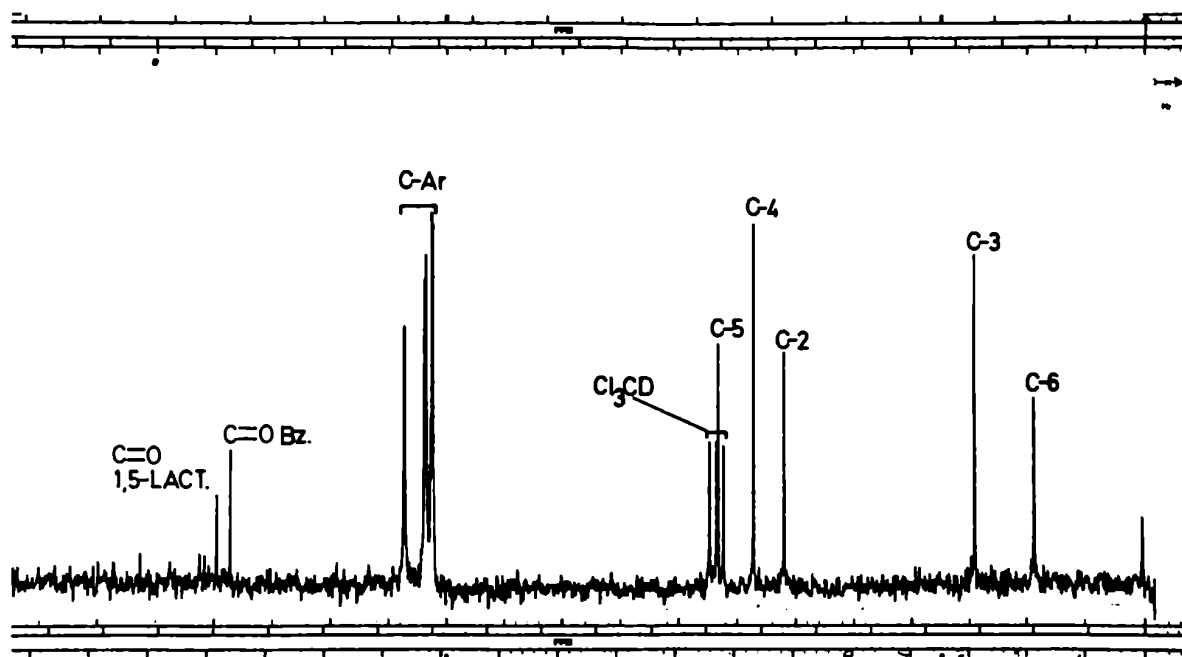


FIGURA 113: Espectro de R.M.N.- ^{13}C T.D. de 234 en Cl_3CD (25,2 MHz)

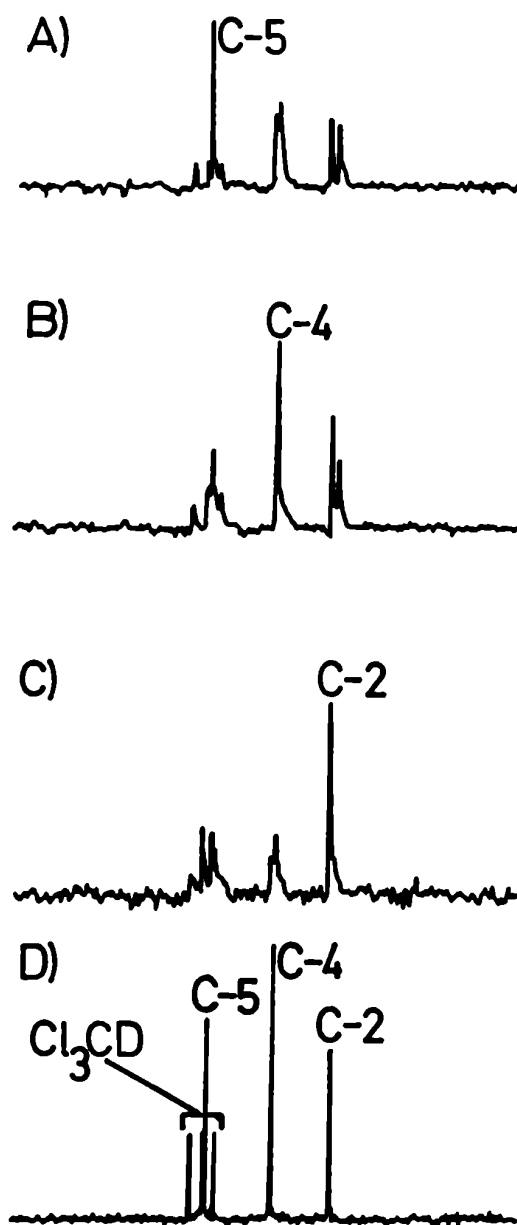
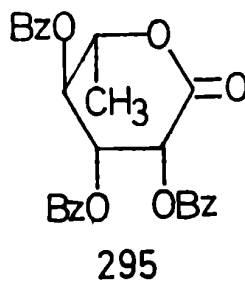


FIGURA 114: Asignación de las señales de C-2, C-4 y C-5 de 234 por irradiación selectiva (D.F.U.). A.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 4,8 ppm (H-5) en cloroformo-d (25,2 MHz). B.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 5,25 ppm (H-4) en cloroformo-d (25,2 MHz). C.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 5,85 ppm (H-2) en cloroformo-d (25,2 MHz). D.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 T.D. en cloroformo-d (25,2 MHz)

VI.3.1.3.1.2.- R.M.N.-¹³C de la 2,3,4-tri-O-benzoil-L-ramnono-1,5-lactona (295)



En el espectro de R.M.N.-¹³C T.D. de la lactona 295 (Fig. 115) se observan claramente las cuatro zonas.

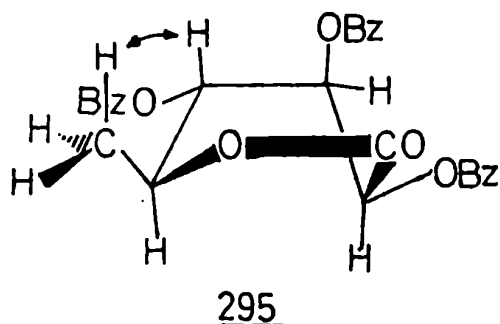
En la zona a.- se observan tres señales: la señal a 165,5 ppm que fue asignada al C-1 (carbonilo de 1,5-lactona) y las señales a 164,9 y 164,7 ppm correspondientes a los carbonos carbonílicos de los benzoilos.

En la zona b.- se observan entre 134,4 y 128,0 ppm las señales correspondientes a los carbonos aromáticos.

En la zona c.- se observan cuatro señales: 74,8, 74,2, 71,8 y 67,5 ppm. Dichas señales se asignaron por la técnica D.F.U. (Fig.116). Por irradiación a 4,86 ppm (H-5) se observó un singulete a 74,2 ppm correspondiente al C-5 (Fig.116 A); por irradiación a 5,36 ppm (H-4) se observó un singulete a 74,8 ppm correspondiente al C-4 (Fig.116 B); por irradiación a 6,02 ppm (H-3) se observó un singulete a 71,8 ppm correspondiente al C-3 y por irradiación a 6,25 ppm (H-2) se observó un singulete a 67,5 ppm correspondiente al C-2 (Fig.116 D).

El hecho de que el C-4 resuene a campos más bajos que el C-3 está de acuerdo con la conformación propuesta de semibote⁴ en la cual hay una interacción 1,3-sin (sección V.1.1,-, pág.92) en

tre los hidrógenos de C-6 y C-4, mientras que el hidrógeno de C-3 no experimenta este tipo de interacción.



Esta diferencia es similar a la observada para los carbonos 3 y 4 de la lactona 219 (sección VI.1.3.-). En este último caso la diferencia es mayor pues existen dos interacciones 1,3-sin (Fig.39, pág.115).

Por último en la zona d.- aparece una única señal a 19,1 ppm correspondiente al C-6 (metilo).

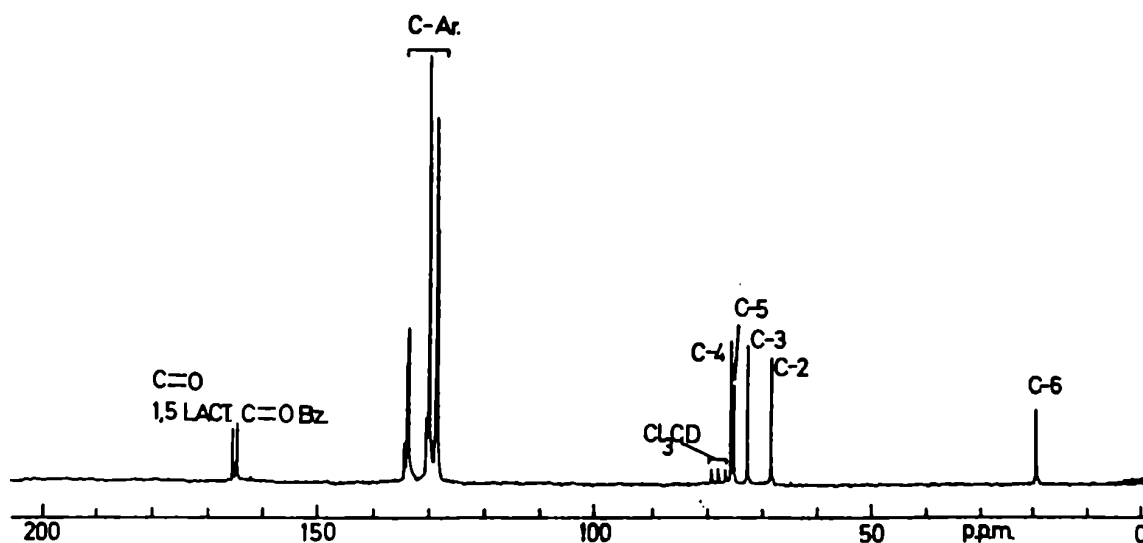


FIGURA 115: Espectro de R.M.N.-¹³C T.D. de 295 en Cl₃CD (25,2 MHz)

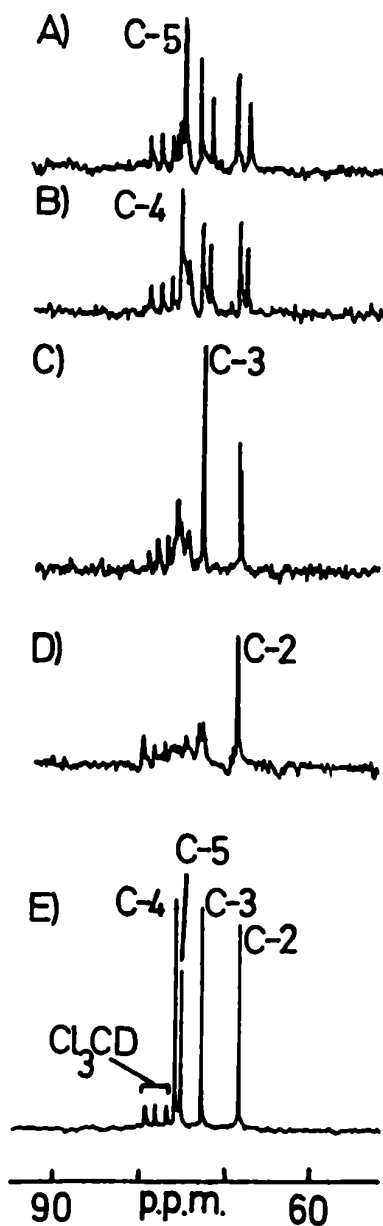
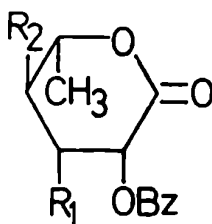


FIGURA 116: Asignación de las señales de C-2, C-3, C-4 y C-5 de 295 por irradiación selectiva (D.F.U.). A.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 4,86 ppm (H-5) en cloroformo-d (25,2 MHz). B.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 5,36 ppm (H-4) en cloroformo-d (25,2 MHz). C.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 6,02 ppm (H-3) en cloroformo-d (25,2 MHz). D.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 6,25 ppm (H-2) en cloroformo-d (25,2 MHz). E.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 T.D. en cloroformo-d (25,2 MHz).

VI.3.1.3.1.3.- Comparación de los espectros de R.M.N.-¹³C de las 1,5-lactonas 219, 234 y 295.



219, R₁ = R₂ = H

234, R₁ = H, R₂ = OBz

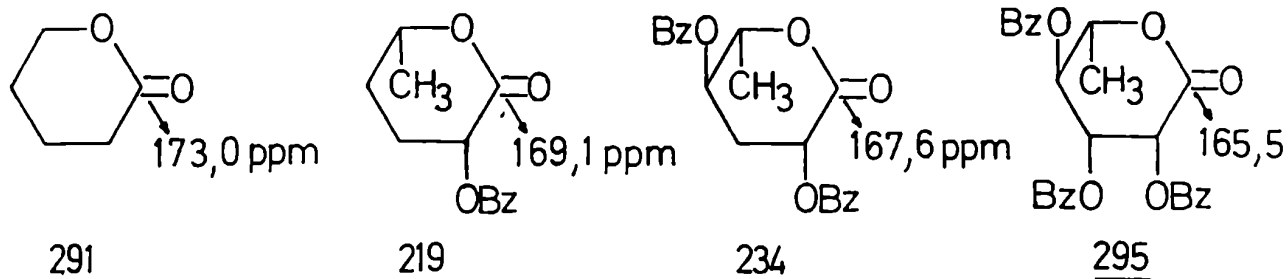
295, R₁ = R₂ = OBz

TABLA 39: R.M.N.-¹³C de las 1,5-lactonas 219, 234 y 295.

1,5-lactona	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<u>219</u>	169,1	66,5	23,3*	27,9*	74,2	21,1
<u>234</u>	167,6	64,8	30,1	70,3	76,6	19,1
<u>295</u>	165,5	67,5	71,8	74,8	74,2	19,1

* Dichas asignaciones pueden intercambiarse.

Si comparamos las señales de los carbonos carbonílicos (C-1) de las lactonas 295, 234, 219 y la δ -valerolactona (291), cuyos valores respectivos son: 165,5, 167,6, 169,1 y 173,0 ppm vemos que hay un corrimiento hacia campos más altos a medida que aumenta el número de grupos benzoiloxi de la lactona.



Estas diferencias se deben probablemente a efectos conformacionales. Se demostró por R.M.N.⁻¹H que las lactonas 219 (sección VI.1.3.-, pág.112) y 234⁹ existen en la conformación bote distorsionado (Fig.117). También se demostró por R.M.N.⁻¹H que la lactona 295 existe en la conformación semibote⁴ (Fig.117). Por último Cheung y col.²²⁰ aceptan la conformación semisilla como la más probable para la δ -valerolactona (291) (Fig.117).

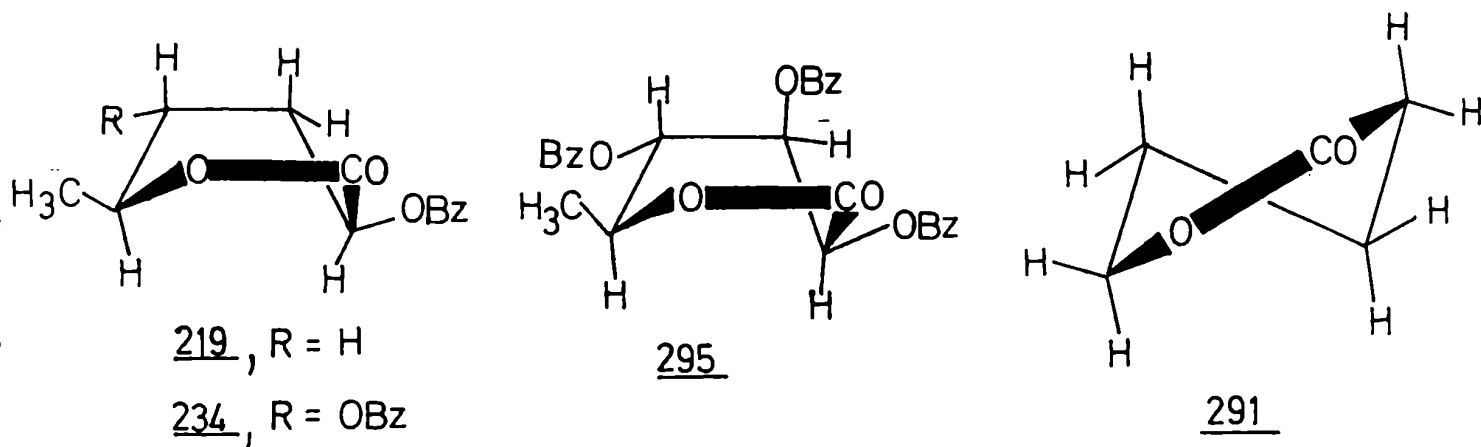


FIGURA 117: Conformaciones de las lactonas 219, 234, 295 y 291.

En la tabla 40 se comparan en primer término la diferencia entre los desplazamientos de los carbonos 2 a 6 al pasar de la lactona 219 a la lactona 234 ($\delta(234) - \delta(219)$) que posee un grupo benzoiloxi adicional en C-4. Luego se hace lo mismo al pasar de la lactona 234 a la 295 ($\delta(295) - \delta(234)$) que posee un grupo benzoiloxi adicional en C-3.

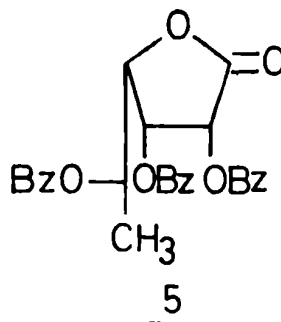
TABLA 40: Comparación de los desplazamientos de los carbonos 2 a 6 de las lactonas 219, 234 y 295.

	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
$\delta(234) - \delta(219)$	-1,7	6,8	42,4	2,4	-2,0
$\delta(295) - \delta(234)$	2,7	41,7	4,5	-2,4	0,0

Si comparamos los desplazamientos de los carbonos 2 a 6 (Tabla 40) de las tres lactonas, se puede observar que el agregado de cada grupo benzoiloxi produce como es de esperar un desplazamiento grande del C- α a campos más bajos además de desplazamientos pequeños en los carbonos- β en el mismo sentido. También se observa un desplazamiento de los carbonos- γ a campos más altos, mientras que el carbono- δ no sufre alteración. Si bien estos efectos aún no han sido estudiados para aldono-lactonas, coinciden bastante bien cualitativamente con los desplazamientos observados en los carbonos α, β, γ y δ de alcanos, ciclohexanos, ciclopentanos y ciclohexanonas cuando se reemplaza un hidrógeno por un grupo del tipo aciloxi 145, 146, 221.

VI.3.1.3.2.- R.M.N.-¹³C de aldono-1,4-lactonas

VI.3.1.3.2.1.- R.M.N.-¹³C de la 2,3,5-tri-O-benzoil-L-ramnono-1,4-lactona (5).



En el espectro de R.M.N.-¹³C T.D. de la lactona 5 (Fig. 118) se observan claramente las cuatro zonas.

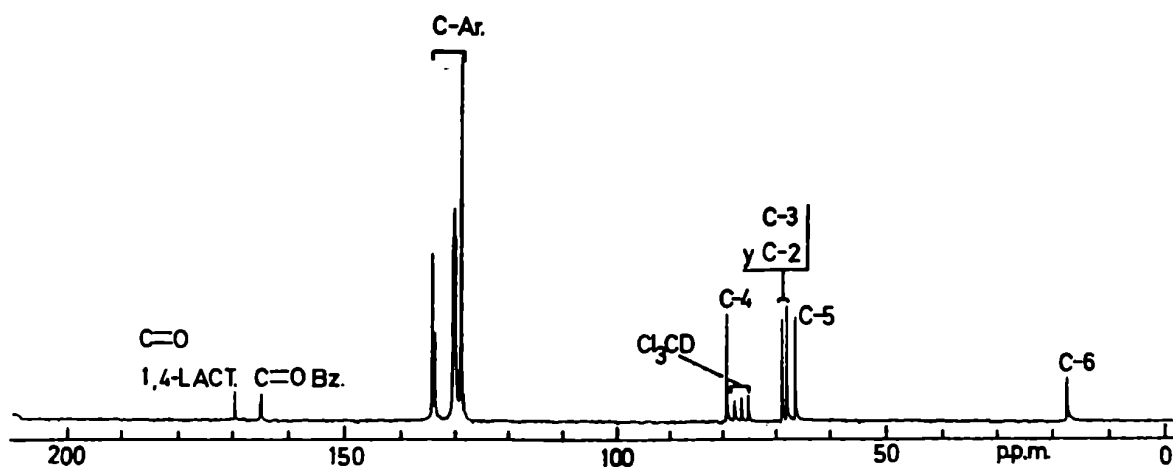


FIGURA 118: Espectro de R.M.N.-¹³C de 5 en Cl_3CD (25,2 MHz)

En la zona a.- la señal a 169,5 ppm fue asignada al C-1 (carbonilo de 1,4-lactona), las señales a 164,8, 164,7 y 164,6 ppm fueron asignadas a los tres carbonos carbonílicos de los benzilos.

En la zona b.- se observan entre 133,7 y 127,8 ppm las señales correspondientes a los carbonos aromáticos.

En la zona c.- se observan cuatro señales: 79,9, 69,6, 68,8 y 67,3 ppm. Dichas señales se asignaron por el método D.F.U. gráfico¹⁵⁴ ya descripto (sección V.2, pág.100).

Los espectros irradiados a $\delta(^1\text{H})$: 4, 5, 6 y 7 ppm se observan en la figura 119, estas señales se graficaron como se observa en la figura 120, de donde se sacan las asignaciones de los distintos carbonos que son: C-4 a 79,9 ppm, C-5 a 67,3 ppm y las señales a 69,6 y 68,8 ppm no pudieron ser asignadas sin ambigüedad debido al error del método y la cercanía de las frecuencias de absorción de los hidrógenos 2 y 3 (6,03 ppm y 6,16 ppm respectivamente)

Por último en la zona d.- aparece una única señal a 17,5 ppm correspondiente a C-6.

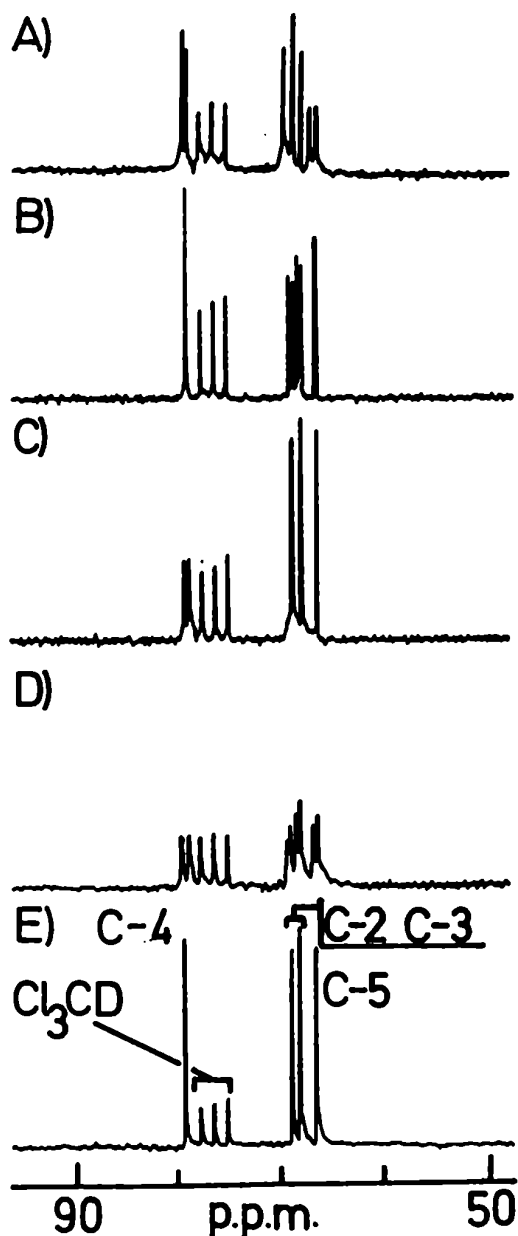


FIGURA 119: Asignación de las señales de C-2, C-3, C-4 y C-5 de 5 por irradiación selectiva (método gráfico) (D.F.U.- gráfico). A.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 4 ppm en cloroformo-d (25,2 MHz). B.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 5 ppm en cloroformo-d (25,2 MHz). C.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 6 ppm en cloroformo-d (25,2 MHz). D.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 7 ppm en cloroformo-d (25,2 MHz). E.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 T.D. en cloroformo-d (25,2 MHz).

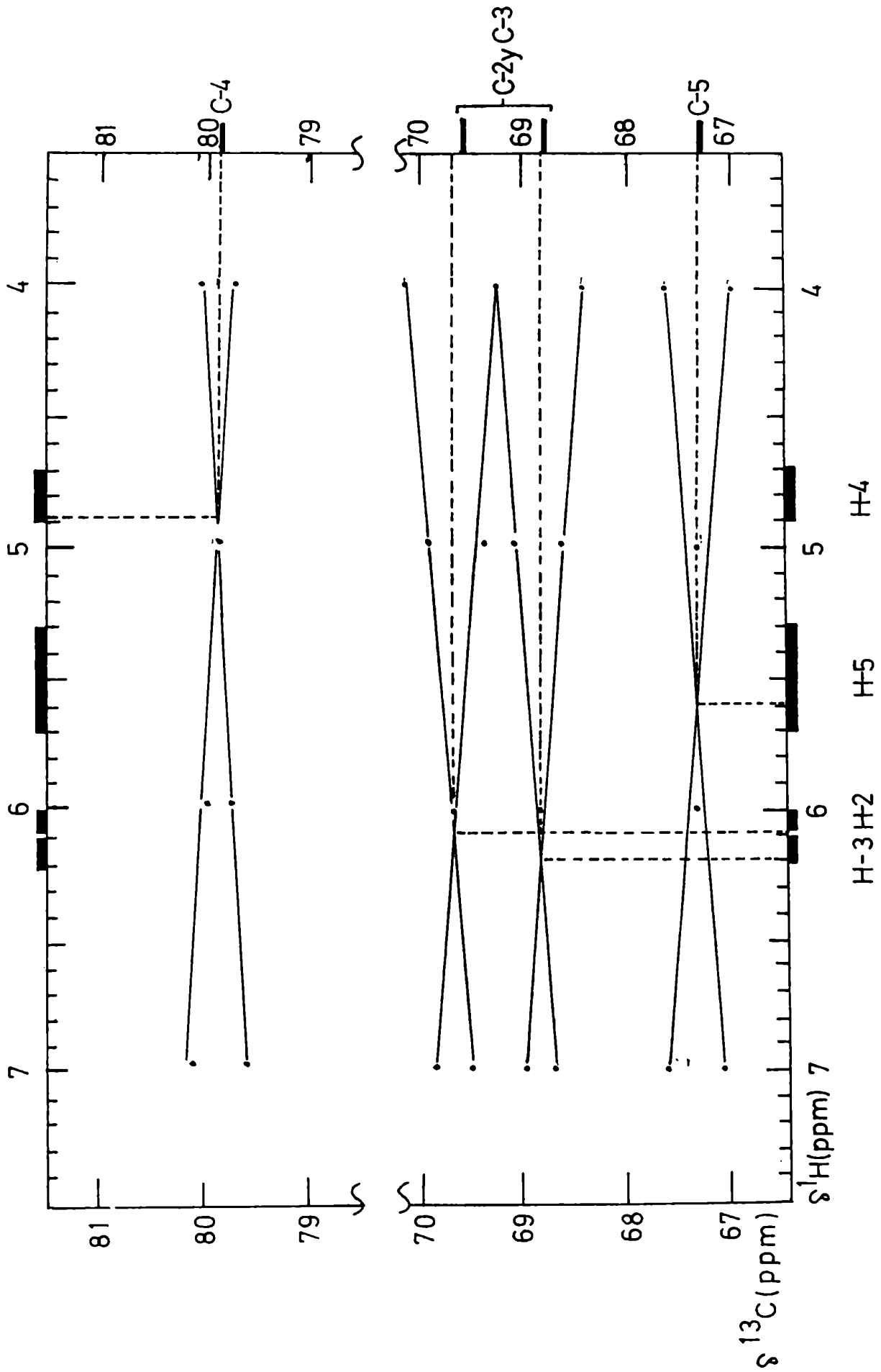
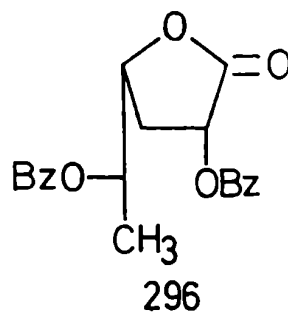


FIGURA 120: Gráfico de las señales de los espectros de R.M.N.- ^{13}C D.F.U. a 4, 5, 6 y 7 ppm del compuesto 5.

VI.3.1.3.2.2.- R.M.N.- ^{13}C de la 2,5-di-O-benzoil-3,6-didesoxi-L-arabino-hexono-1,4-lactona (296)



En el espectro de R.M.N.- ^{13}C T.D. de la lactona 296 (Fig. 121) se observan claramente las cuatro zonas.

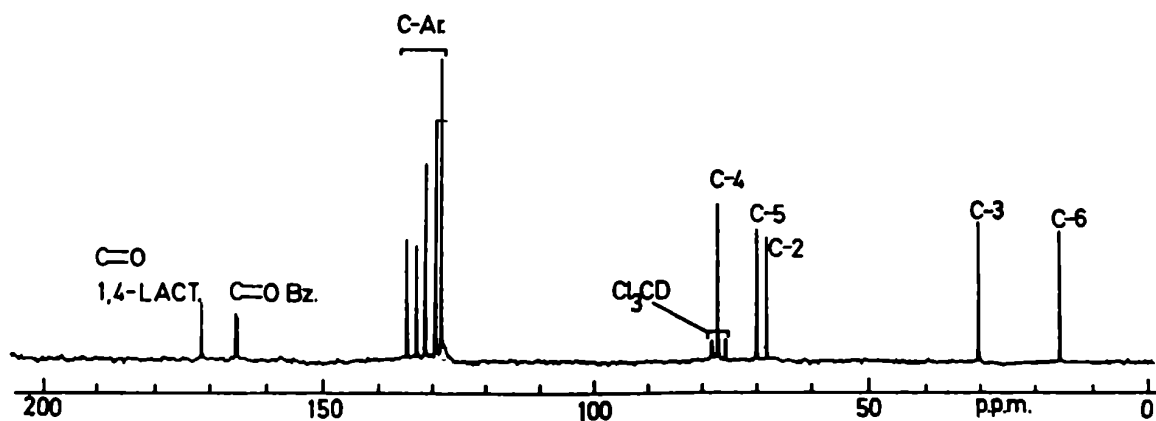


FIGURA 121: Espectro de R.M.N.- ^{13}C de 296 en Cl_3CD (25,2 MHz)

En la zona a.- se observan tres señales: la señal a 171,5 ppm fue asignada al C-1 (carbonilo de 1,4-lactona), las señales a 165,8 y 165,6 ppm fueron asignadas a los carbonos carbonílicos de los benzoilos.

En la zona b.- se observan entre 135,3 y 128,5 ppm las señales correspondientes a los carbonos aromáticos.

En la zona c.- se observan tres señales: 77,6, 70,6 y 68,6 ppm. Dichas señales se asignaron por la técnica D.F.U. (Fig.122). Por irradiación a 4,63 ppm (H-4) se observó un singulete a 77,6 ppm correspondiente a C-4 (Fig.122 A); por irradiación a 5,37 ppm (H-5) se observó un singulete a 70,6 ppm correspondiente a C-5 (Fig.122 B) y por irradiación a 5,68 ppm (H-2) se observó un singulete a 68,6 ppm correspondiente a C-2 (Fig.122 C).

Por último en la zona d aparecen dos señales: la señal a 30,8 ppm se asignó al C-3 y la señal a 15,3 ppm se asignó al C-6.

En la tabla 41 se comparan los espectros de R.M.N.-¹³C de la lactona 296 con la 2,5-di-O-acetil -3,6-didesoxi-DL-arabino-hexono-1,4-lactona (297)²²²

TABLA 41: Comparación de los espectros de R.M.N.-¹³C de las lactonas 296 y 297

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<u>296</u>	171,5	68,6	30,8	77,6	70,6	15,3
<u>297</u>	172,2	70,5	29,1	78,5	67,6	15,5

Se observa que hay una sensible discrepancia entre los valores de C-2 y C-5. Dado que nuestras asignaciones fueron hechas por irradiación selectiva y las de la lactona 297 fueron hechas utilizando reglas empíricas, es probable que las asignaciones que hacen los autores para los carbonos 2 y 5 de la lactona 297 estén invertidas.

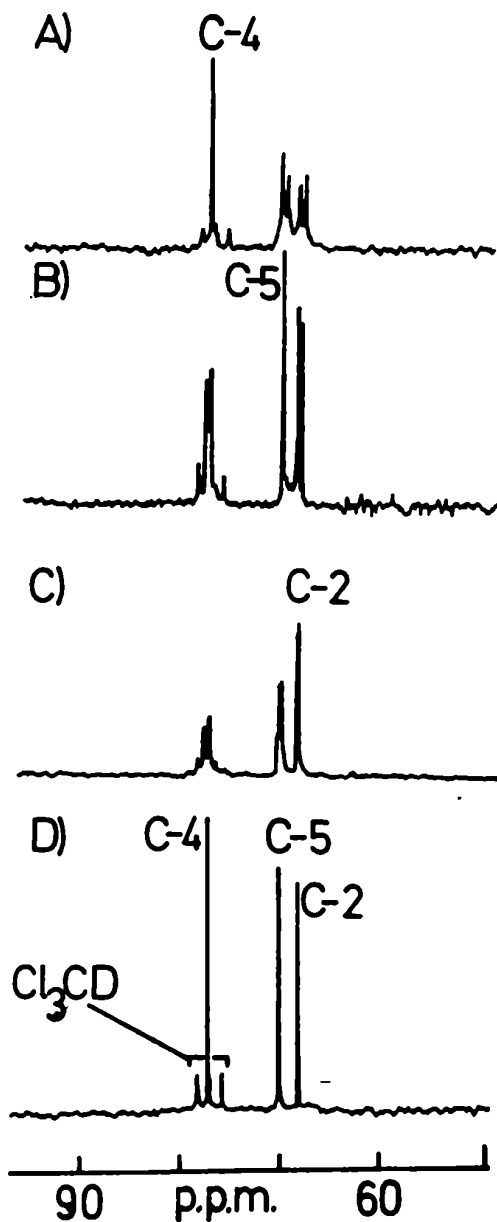
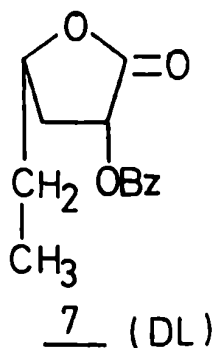


FIGURA 122: Asignación de las señales de C-2, C-4 y C-5 de 296 por irradiación selectiva (D.F.U.). A.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 4,63 ppm (H-4) en cloroformo-d (25,2 MHz). B.-Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 5,37 ppm (H-5) en cloroformo-d (25,2 MHz). C.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 5,68 ppm (H-2) en cloroformo-d (25,2 MHz). D.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 T.D. en cloroformo-d (25,2 MHz).

VI.3.1.3.2.3.- R.M.N.-¹³C de la 2-O-benzoil-3,5,6-tridesoxi-DL-treo-hexono-1,4-lactona (7)



En el espectro de R.M.N.-¹³C T.D. de la lactona 7 (Fig. 123) se observan claramente las cuatro zonas

En la zona a.- la señal a 172,0 ppm fue asignada al C-1 (carbonilo de 1,4-lactona), la señal a 165,0 ppm fue asignada al carbono carbonílico del benzoilo.

En la zona b.- se observan entre 133,3 y 128,2 ppm las señales correspondientes a los carbonos aromáticos.

En la zona c.- se observan dos señales a 78,0 y 69,0 ppm. Dichas señales se asignaron por comparación con los carbonos 2 y 4 de las 1,4-lactonas 5 y 296. La lactona 296 que posee un grupo benzoiloxi en C-5 comparada con la lactona en estudio, presenta a 68,6 ppm la señal de C-2 y a 77,6 ppm la señal de C-4. La lactona 5 que posee un grupo benzoiloxi en C-5 y otro en C-3, comparada con la lactona en estudio presenta a 69,6 ó 68,8 ppm la señal de C-2 y a 79,9 ppm la señal de C-4. Se observa al comparar estos dos compuestos (5 y 296) que el agregado de grupos benzoiloxi no trae aparejado mayores cambios en las señales de los carbonos 2 y 4, por lo tanto el hecho de que la lactona en estudio po-

sea un solo grupo benzoiloxi en C-2 no debería traer aparejados mayores cambios en las señales de los carbonos 2 y 4 comparados con las lactonas 5 y 296 que poseen 3 y 2 grupos benzoiloxi respectivamente. Por lo tanto la señal a 78,0 ppm fue asignada al C-4 y la señal a 69,0 ppm al C-2

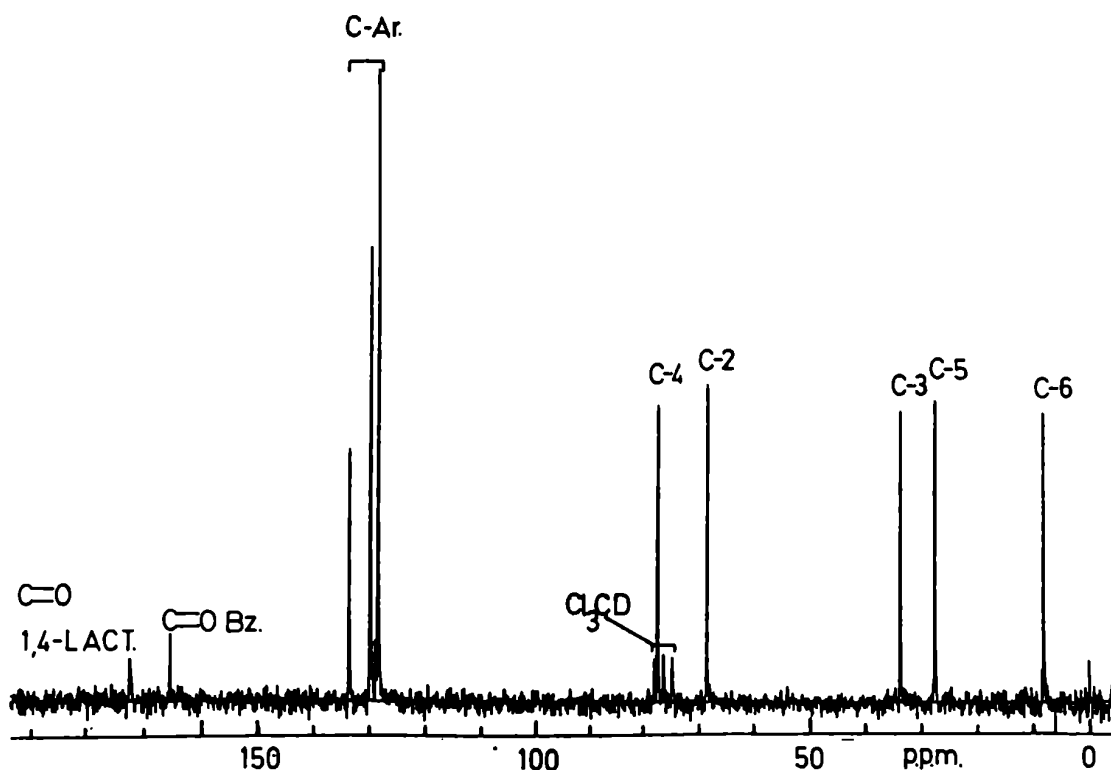


FIGURA 123: Espectro de R.M.N.- ^{13}C T.D. de 7 en Cl_3CD (20,0 MHz)

Por último en la zona d.- aparecen tres señales: la señal a 8,7 ppm fue asignada al C-6. La duda surgía entre las señales a 34,3 y 28,1 ppm para asignarlas a los carbonos 3 y 5. El razonamiento seguido fue el siguiente: tanto la lactona 296 como la que estamos analizando (7) poseen idénticas conformaciones⁴: $\text{E}_3(\text{L})$ en equilibrio con ${}^4\text{T}_3(\text{L})$ con neta preponderancia de la

primera (Fig.124)

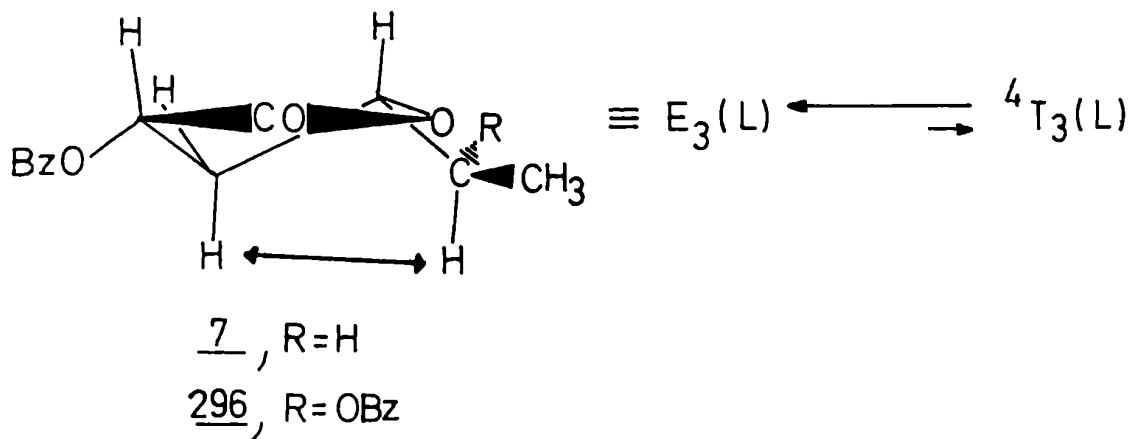


FIGURA 124: Conformación de las lactonas 7 y 296

En dicha conformación los hidrógenos de C-3 y C-5 presentarían una interacción 1,3-sin (sección V.1.1.-, pág.92).

Entonces al pasar de la lactona 296 a la lactona 7 estamos adicionando una nueva interacción 1,3-sin, por lo tanto el carbono 3 de esta última se deberá correr a campos más bajos que el carbono 3 de la primera que resuena a 30,8 ppm. Por lo tanto la señal a 34,3 ppm fue asignada al C-3 (3,5 ppm a campos más bajos que el C-3 de la lactona 296) y la señal a 28,1 ppm fue asignada al C-5.

VI.3.1.3.2.4.- Comparación de los espectros de R.M.N.-¹³C de las lactonas 7, 5, 245 y 296

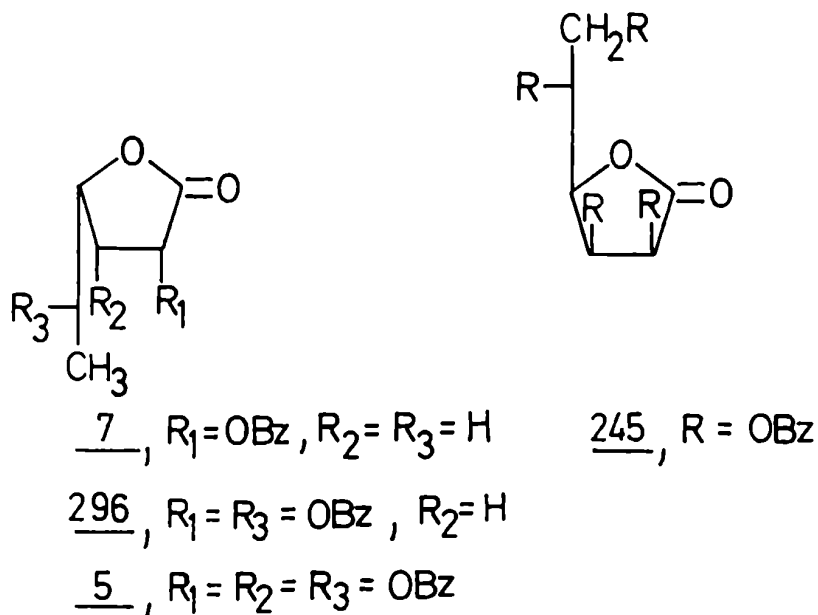


TABLA 42: R.M.N.-¹³C de las 1,4-lactonas 5, 7, 245 y 296

1,4-lactona	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<u>7</u>	172,0	69,0	34,3	78,0	28,1	8,7
<u>296</u>	171,5	68,6	30,8	77,6	70,6	15,3
<u>5</u>	169,5	68,8	69,6	79,9	67,3	17,5
		o	o			
		69,6	68,8			
<u>245</u>	168,8	69,3*	68,5*	75,3	67,9	62,6

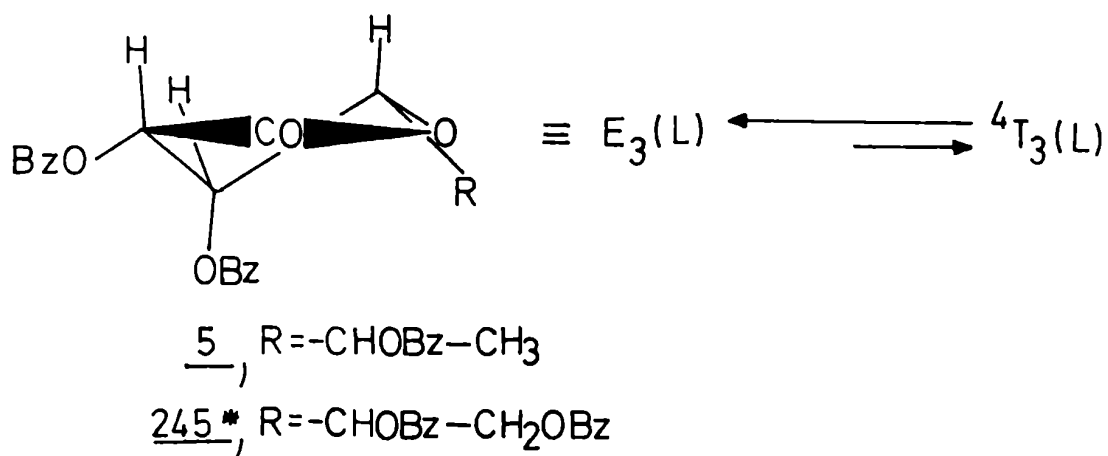
* Dichas asignaciones pueden intercambiarse

Si comparamos las señales de los C-1 de las lactonas 7 y 296 (Tabla 42), que son respectivamente 172,0 y 171,5 ppm se

puede observar que el agregado de un grupo benzoilo en el carbono 5 de la cadena lateral no afecta prácticamente el desplazamiento del C-1, debido a que no trae aparejado cambios conformacionales. Como vimos anteriormente (sección VI.3.1.3.2.3.-) fue demostrado por cálculo DAERM⁴ que las lactonas 7 y 296 poseen la conformación E_3 (L) en equilibrio con 4T_3 (L) con neta preponderancia del primero (Fig.124, pág.284). En cambio los carbonilos de las lactonas 5 y 245 resuenan a 169,5 y 168,8 ppm respectivamente. Si comparamos estas dos lactonas entre sí podemos decir que el agregado de un grupo benzoilo en C-6 no afecta prácticamente el desplazamiento de C-1. Ahora, si comparamos las señales de C-1 de estas dos lactonas (5 y 245) con las dos anteriores (7 y 296) se puede concluir que el agregado de un grupo benzoilo en C-3 afecta sensiblemente el desplazamiento químico del C-1, desplazándolo a campos más altos, efecto similar al observado con las 1,5-lactonas (sección VI.3.1.3.1.3.-). Este hecho se puede explicar en base a diferencias conformacionales. El agregado de un grupo benzoilo en la cadena lateral (C-5 o C-6) no tiene mayores efectos sobre la conformación, mientras que sí lo tiene el agregado de un grupo benzoilo en algún carbono del anillo (por ejemplo C-3).

La conformación de la lactona 5 había sido determinada anteriormente en nuestro laboratorio⁴ y ya vimos en la sección VI.2.2.8.- (pág.210) al analizar las conformaciones de las distintas D-manono-1,4-lactonas, que ambas se encuentran en la misma conformación: E_3 (L) en equilibrio con 4T_3 (L) con preponderancia del primero pero en menor proporción que en el caso de las lactonas 7 y 296 (Fig.125)

En la tabla 43 se comparan en primer término la diferencia entre los desplazamientos de los carbonos 2 a 6 al pasar de la lactona 7 a la lactona 296 que posee un grupo benzoiloxi adicional en C-5 y se indica como $\delta(296)-\delta(7)$. Luego se hace lo mismo al pasar de la lactona 296 a la lactona 5 ($\delta(5)-\delta(296)$) que posee un grupo benzoiloxi adicional en C-3, y por último se hace lo mismo al pasar de la lactona 5 a la lactona 245 ($\delta(245)-\delta(5)$) que posee un grupo benzoiloxi adicional en C-6



* en realidad esta configuración corresponde a la L-manono-1,4-lactona, enantiómera de la D-manono-1,4-lactona, pero a los efectos comparativos, ambas lactonas son equivalentes.

FIGURA 125: Conformación de las lactonas 5 y 245

TABLA 43: Tabla comparativa de los desplazamientos químicos de los carbonos 2 a 6 de las lactonas 7, 296, 5 y 245.

	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
$\delta(\underline{296}) - \delta(\underline{7})$	-0,4	-3,5	-0,4	42,5	6,6
$\delta(\underline{5}) - \delta(\underline{296})$	0,2 o 1,0	38,0 o 38,8	2,3	-3,3	2,2
$\delta(\underline{245}) - \delta(\underline{5})$	0,5 o -0,3	-1,1 o -0,3	-4,6	0,6	45,1

Si comparamos los datos de esta tabla se puede observar que al igual que en las 1,5-lactonas el agregado de cada grupo benziloxi, produce como es de esperar, un desplazamiento grande del C- α a campos más bajos además de desplazamientos pequeños en los C- β por lo general a campos más bajos. En todos los casos se observan sensibles desplazamientos de los C- γ a campos más altos, similar a lo observado en las 1,5-aldonolactonas (sección VI.3.1.3.1.3.-)

VI.3.1.3.3.- Comparación de los espectros de R.M.N.-¹³C de aldono-1,4 y 1,5-lactonas isómeras.

TABLA 44: R.M.N.-¹³C de 1,4 y 1,5-lactonas

Lactona	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<u>219</u>	169,1	66,5	23,3*	27,9*	74,2	21,1
<u>7</u>	172,0	69,0	34,3	78,0	28,1	8,7
<u>234</u>	167,6	64,8	30,1	70,3	76,6	19,1
<u>296</u>	171,5	68,6	30,8	77,6	70,6	15,3
<u>295</u>	165,5	67,5	71,8	74,8	74,2	19,1
<u>5</u>	169,5	68,8	69,6	79,9	67,3	17,5
		o	o			
		69,6	68,8			

* Dichas asignaciones pueden intercambiarse

Por comparación de las aldono-1,4 y 1,5-lactonas isómeras cuyos datos de R.M.N.-¹³C se observan en la tabla 44 se pueden sacar las siguientes conclusiones:

a.- Para cada par de isómeros, el C-1 de las 1,4-lactonas resuena siempre a campos más bajos que el C-1 de las correspondientes 1,5-lactonas. Esto es lo que se observa normalmente entre 1,4 y 1,5-lactonas²¹⁷.

b.- Si comparamos las 1,4-lactonas 296 y 5 con sus respectivas 1,5-lactonas isómeras 234 y 295, las mayores diferencias para cada par, como era de esperar, se observan en los carbonos 4 (5-7 ppm a campos más bajos en las 1,4-lactonas) y 5 (6-7 ppm a campos más altos en las 1,4-lactonas). Esto se puede explicar en parte por el mayor poder atractor de electrones del grupo lactona frente al grupo ester²²³, y en parte debido a cambios estructurales.

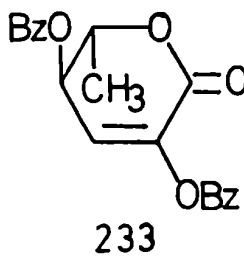
c.- Otra diferencia observada entre pares de isómeros es que los carbonos 6 de las 1,5-lactonas 234 y 295 aparecen a campos más bajos que los carbonos 6 de las respectivas 1,4-lactonas 296 y 5. Esto se puede explicar teniendo en cuenta que el carbono 6 de las 1,5-lactonas está directamente unido al C-5 que forma parte

del ciclo de la lactona y por lo tanto se halla más desprotegido que el C-6 de la 1,4-lactona.

Estas conclusiones pueden ser la base para diferenciar por espectroscopía de R.M.N.- ^{13}C entre 1,4 y 1,5-lactonas isómeras.

VI.3.1.3.4.- R.M.N.- ^{13}C de aldono-1,4 y 1,5-lactonas- α,β -insaturadas

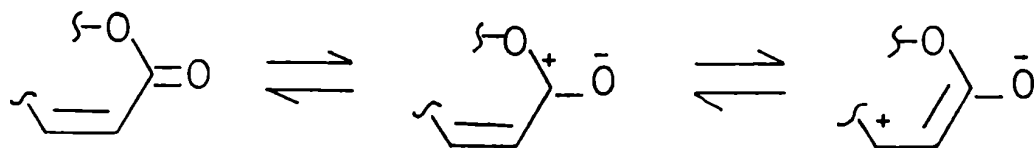
VI.3.1.3.4.1.- R.M.N.- ^{13}C de la 2,4-di-O-benzoil-3,6-didesoxi-L-eritro-hex-2-enono-1,5-lactona (233)



En el espectro de R.M.N.- ^{13}C T.D. de la lactona 233 (Fig. 126) se observan claramente las cuatro zonas ya mencionadas para las lactonas saturadas, pero en este caso, en la zona b.- (zona de los carbonos aromáticos) se superponen parcialmente las señales de los carbonos 2 y 3 del doble enlace.

En la zona a.- se observan tres señales: las señales a 165,2 y 164,0 ppm fueron asignadas a los dos carbonos carbonílicos de los benzoilos, mientras que la señal a 157,7 ppm fue asignada al C-1 de la lactona. Si comparamos este desplazamiento con el C-1 de la lactona 234 (167,6 ppm), vemos que el doble enlace conjugado provoca un desplazamiento a campos más altos de dicho carbono en 9,9 ppm. Este efecto es similar al observado para las lactonas α,β -insaturadas²¹⁸ y se puede explicar en términos de un aumento

de la densidad electrónica en el carbono carbonílico debido a la conjugación con el doble enlace, como se observa a continuación:



Esta última estructura resonante es la responsable del aumento de densidad electrónica en el C-1¹⁴⁵.

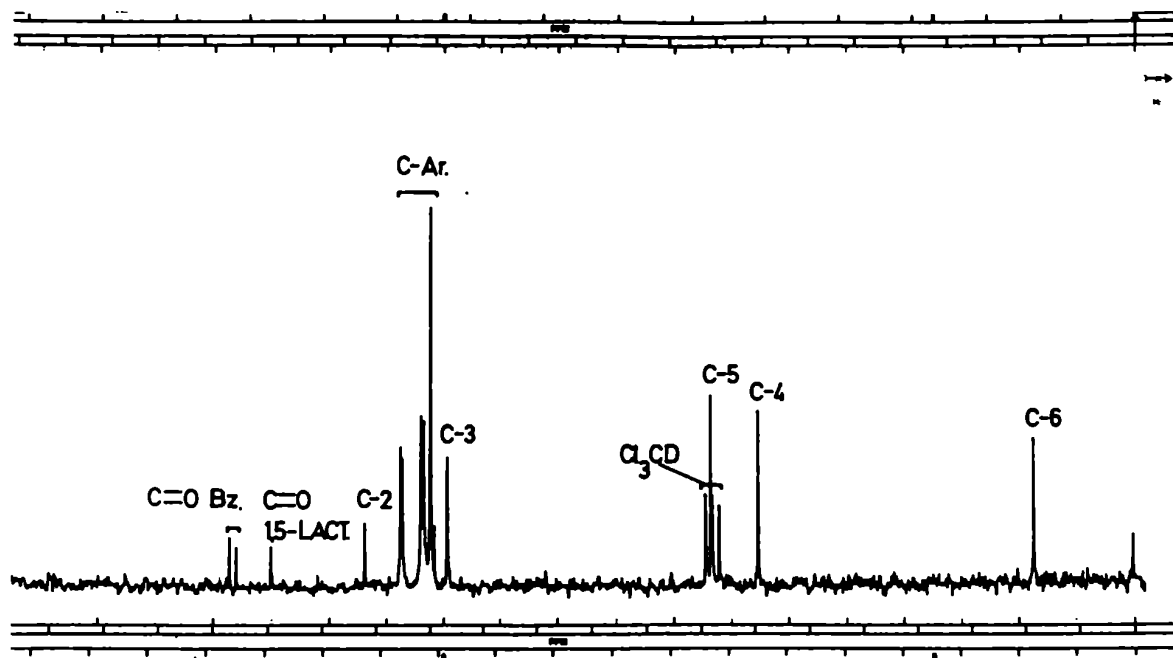
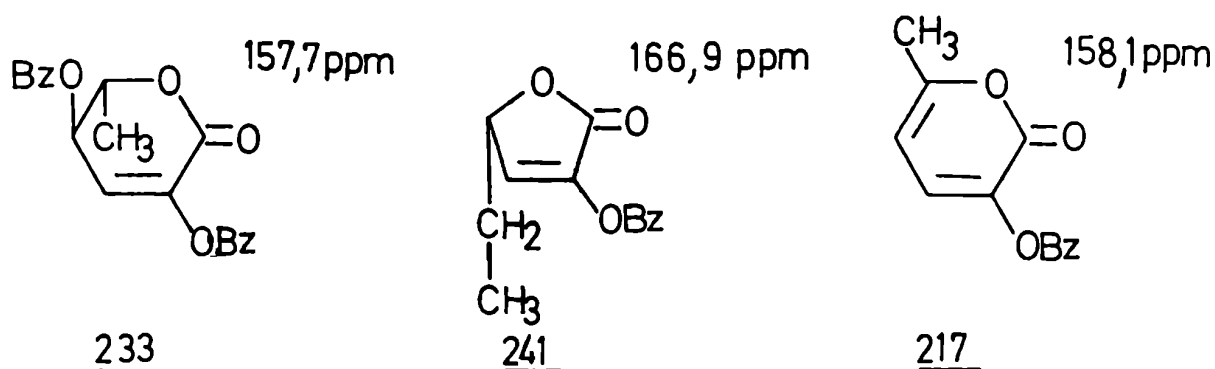


FIGURA 126: Espectro de R.M.N.-¹³C T.D. de 233 en Cl₃CD (25,2 MHz)

Por otro lado al comparar los desplazamientos de los C-1 de la 1,5-lactona- α,β -insaturada 233 y la 1,4-lactona- α,β -insaturada 241, que luego veremos (sección VI.3.1.3.4.2.-), se observa que al igual que en las 1,4 y 1,5-lactonas saturadas, el C-1 de la 1,4-lactona aparece a campos más bajos que el C-1 de la 1,5-lactona en 9,2 ppm.

Por último se puede observar la similitud con el carbono carbonílico de la 3-benzoiloxi-6-metilpirán-2-ona (217) que resuena a 158,1 ppm.



En la zona b.- se observan entre 134,0 y 127,8 ppm las señales correspondientes a los carbonos aromáticos. Como ya lo señaláramos en esta zona también aparecen los carbonos 2 (140,6 ppm) y 3 (125,3 ppm) que fueron asignados por la técnica D.F.U. (Fig. 127). Por irradiación a 6,77 ppm (H-3) se observan dos singuletes a 140,6 ppm y a 125,3 ppm (Fig. 127 A). Cuando se irradió a otras frecuencias (5,77 ppm (H-4) y 4,96 ppm (H-5), Fig. 127 B y 127 C respectivamente) la señal de 140,6 ppm se mantenía como singulete y por lo tanto fue asignada al C-2, mientras que la señal a 125,3 ppm aparecía como doblete debido a la partición con el H-3 y por lo tanto fue asignada al C-3.

En la zona c.- se observan dos señales: a 77,2 ppm y 68,5

ppm que se asignaron por la técnica D.F.U. (Fig.127). Por irradiación a 4,96 ppm (H-5) se observó un singulete a 77,2 ppm correspondiente al C-5 (Fig.127 C); por irradiación a 5,77 ppm (H-4) se observó un singulete a 68,5 ppm correspondiente al C-4 (Fig.127 B).

Por último en la zona d.- se observa una única señal a 18,3 ppm correspondiente al C-6.

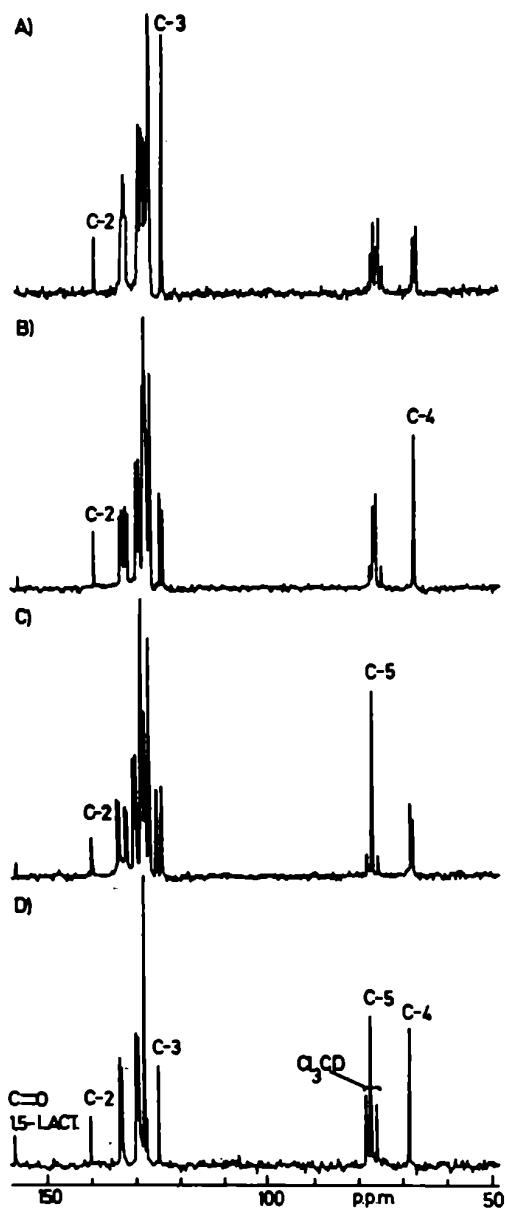
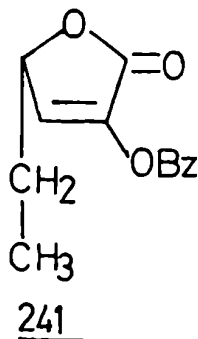


FIGURA 127: Asignación de las señales de C-2, C-3, C-4 y C-5 de 233 por irradiación selectiva (D.F.U.). A.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 6,77 ppm (H-3) en cloroformo-d (25,2 MHz). B.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 5,77 ppm (H-4) en cloroformo-d (25,2 MHz). C.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 4,96 ppm (H-5) en cloroformo-d (25,2 MHz). D.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. T.D. en cloroformo-d (25,2 MHz)

VI.3.1.3.4.2.- R.M.N.-¹³C de la 2-O-benzoil-3,5,6-tridesoxi-DL-glicero-hex-2-enono-1,4-lactona (241)



En el espectro de R.M.N.-¹³C T.D. de la lactona 241 (Fig. 128) se observan claramente las cuatro zonas ya mencionadas para las lactonas saturadas, pero al igual que en la 1,5-lactona- α,β -insaturada 233, en la zona b.- (zona de los carbonos aromáticos) se superponen parcialmente las señales de los carbonos 2 y 3 del doble enlace.

En la zona a.- se observan dos señales; la señal a 166,9 ppm fue asignada al C-1 y la señal a 163,0 ppm fue asignada al carbono carbonílico del benzoilo. Aquí se vuelve a observar como el doble enlace conjugado al carbonilo de la 1,4-lactona desplaza dicha señal 5,1 ppm a campos más altos respecto al carbonilo de la 1,4-lactona saturada 7 (172,0 ppm).

En la zona b.- se observan entre 134,3 y 128,0 ppm las señales correspondientes a los carbonos aromáticos y al C-3. En esta zona aparece también el carbono 2 (138,0 ppm). Estas señales fueron asignadas teniendo en cuenta que el C-2 es el más desprotegido de los dos por la presencia del grupo benzoiloxi en α fuertemente electronegativo, similar a lo observado en la 1,5-lactona- α,β -insaturada 233 (sección VI.3.1.3.4.1.-) y en la 1,4-lactona-

α,β -insaturada 275 (sección VI.2.3.3.-, pág.226).

En la zona c.- se observa una única señal correspondiente a C-4.

Finalmente en la zona d.- se observan dos señales: la señal a 26,8 ppm que corresponde al C-5 y la señal a 8,8 ppm correspondiente al C-6.

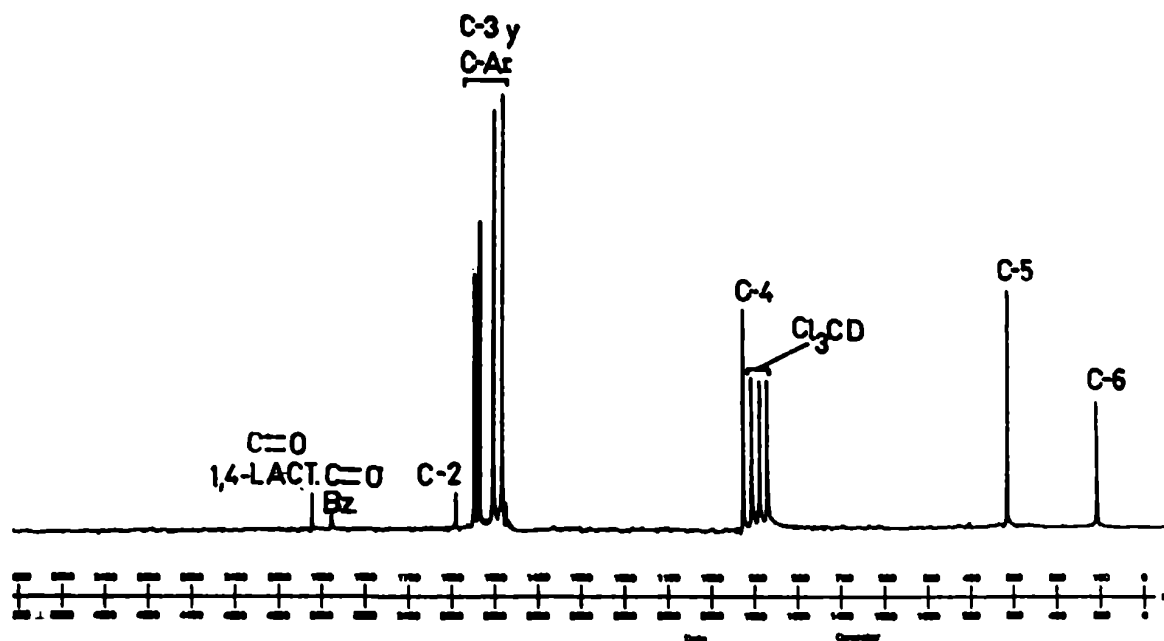


FIGURA 128: Espectro de R.M.N.-¹³C T.D. de 241 en Cl_3CD (20,0 MHz)

VI.3.2.- R.M.N.-¹³C DE DI Y TRIDESOXI-HEXOPIRANOSAS Y HEXOFURANOSAS ACILADAS

VI.3.2.1.- Introducción

En esta sección se analizarán los espectros de R.M.N.-¹³C de di y tridesoxi-hexopiranosas y hexofuranosas sintetizadas en nuestro laboratorio y cuyas estructuras ya fueron previamente demostradas^{9,10} para comparar con algunas descritas en esta tesis y cuyos espectros ya se discutieron detalladamente en los capítulos correspondientes.

VI.3.2.2.- Generalidades de los espectros de R.M.N.-¹³C de desoxi-hexopiranosas y hexofuranosas aciladas

Los espectros de R.M.N.-¹³C de estos compuestos presentan cinco zonas bien definidas:

a.- La zona comprendida entre 164,0 y 170,0 ppm correspondiente a los carbonos carbonílicos de benzoilos y acetilos. Los carbonos carbonílicos de acetilos resuenan aproximadamente a 170 ppm, mientras que los carbonos carbonílicos de benzoilos lo hacen aproximadamente a 165 ppm^{145,146}.

b.- La zona comprendida entre 127 y 134 ppm correspondiente a los carbonos aromáticos.

c.- La zona comprendida entre 90 y 105 ppm correspondiente a los carbonos anoméricos. Las señales de los carbonos anoméricos de las furanosas resuenan a campos más bajos que los carbonos anoméricos de las piranosas isómeras¹⁹⁰.

d.- La zona comprendida entre 70 y 82 ppm correspondiente a los carbonos acilados. Estos carbonos fueron asignados por irradiación selectiva (D.F.U.) o por comparación entre sustan-

cias análogas.

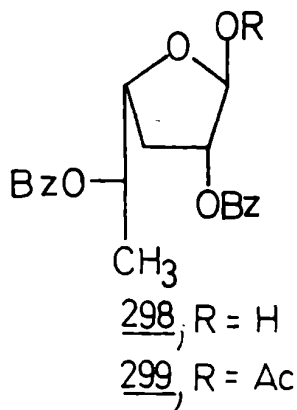
e.- Por último la zona comprendida entre 16 y 32 ppm correspondiente a los carbonos sustituidos únicamente por hidrógenos.

VI.3.2.3.- Discusión de los espectros de R.M.N.-¹³C de di y tridesoxihexosas

En esta sección discutiremos detalladamente como fueron asignadas las distintas señales de los espectros de R.M.N.-¹³C de cada una de las di y tridesoxihexosas para luego resumir las conclusiones finales que surgen de las comparaciones hechas entre las mismas

VI.3.2.3.1.- R.M.N.-¹³C de desoxialdofuranosas

VI.3.2.3.1.1.- R.M.N.-¹³C de la 2,5-di-0-benzoil-3,6-didesoxi- α -L-arabino-hexofuranosa (298) y de la 1-0-acetil-2,5-di-0-benzoil-3,6-didesoxi- α -L-arabino-hexofuranosa (299)



El hecho de analizar los espectros de R.M.N.- ^{13}C de ambos compuestos conjuntamente, se debe a que en la práctica las asignaciones se hicieron comparando las señales de una y otra sustancia (Tabla 45). En los espectros de ambos derivados del azúcar natural ascarilosa (Fig.129 y 130) se observan claramente las cinco zonas

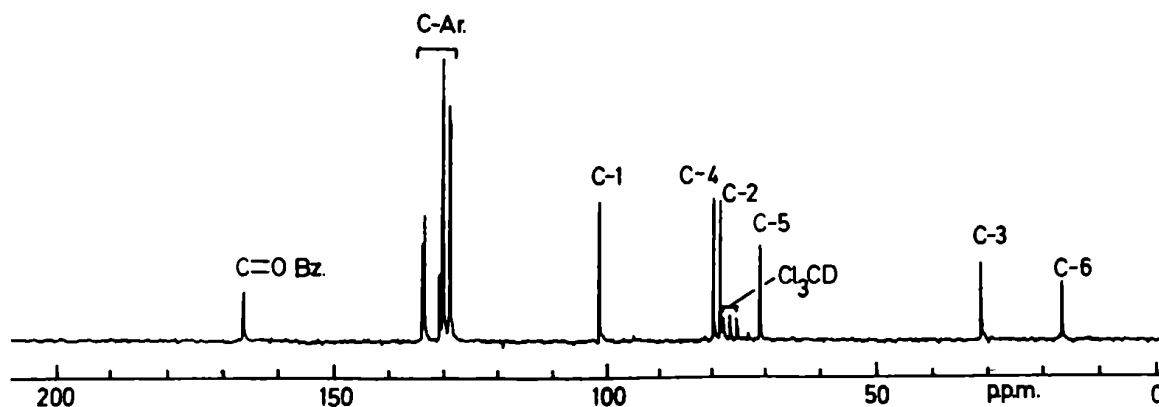


FIGURA 129: Espectro de R.M.N.- ^{13}C T.D. de 298 en Cl_3CD (25,2 MHz)

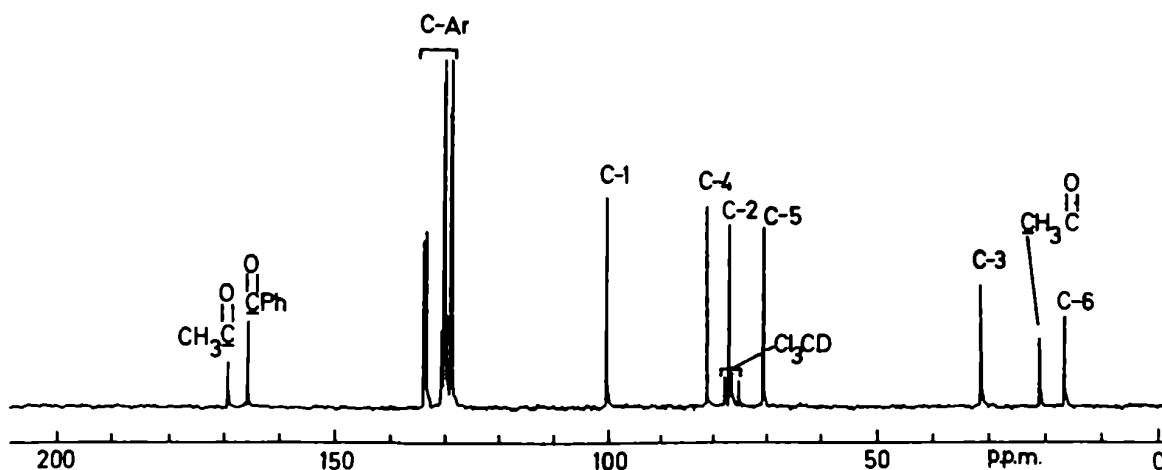


FIGURA 130: Espectro de R.M.N.- ^{13}C T.D. de 299 en Cl_3CD (25,2 MHz)

En la zona a.- del compuesto 298 (Fig.129) se observan dos señales a 166,0 y 165,8 ppm correspondientes a los dos carbonos carbonílicos de los grupos benzoilo, mientras que en el compuesto 299 (Fig.130) se observa una señal a 169,1 ppm correspondiente al carbono carbonílico del grupo acetilo y una señal a 165,5 ppm correspondiente a los carbonos carbonílicos de los grupos benzoilo.

En la zona b.- de ambas sustancias se observan entre 133,3 y 128,2 ppm las señales correspondientes a los carbonos aromáticos.

En la zona c.- de los carbonos anoméricos, ambas sustancias presentan una única señal, a 101,1 ppm para la que posee el hidroxilo de C-1 libre (298) (Fig.129) y a 100,1 ppm para la que posee el hidroxilo de C-1 acetilado (299) (Fig.130). Estos valores están de acuerdo con la configuración α asignada por R.M.N.-¹_H¹⁰.

Ya vimos que el carbono anomérico de las aldofuranosas que poseen una relación trans entre los hidrógenos 1 y 2 resuena a campos más bajos que el de las aldofuranosas que poseen una relación cis (sección VI.2.3.6.-, pág.248)²⁰⁶⁻²⁰⁸. Los valores encontrados para una relación H-1,H-2-trans son entre 98 y 103 ppm, mientras que para los que poseen una relación H-1,H-2-cis oscilan entre 92 y 97 ppm²¹⁰. Por lo tanto los valores encontrados para ambas furanosas (101,1 ppm para 298 y 100,1 ppm para 299) indican claramente que existe una relación trans entre los hidrógenos 1 y 2 en ambos compuestos, lo cual confirma la configuración α .

Por otra parte el carbono anomérico de la aldosa con el hidroxilo anomérico acetilado resuena 1 ppm a campos más altos que el análogo que posee el hidroxilo libre, efecto similar al observado al acetilar el hidroxilo anomérico de las piranosas¹⁴⁹⁻¹⁵² y denominado efecto α de acetilación anomérica (sección V.1.2.2.-, pág.96).

En la zona d.- se observan tres señales en ambos compuestos (298 y 299). En el compuesto 299 la señal correspondiente al C-4 se asignó por irradiación selectiva (D.F.U.) (Fig.131)

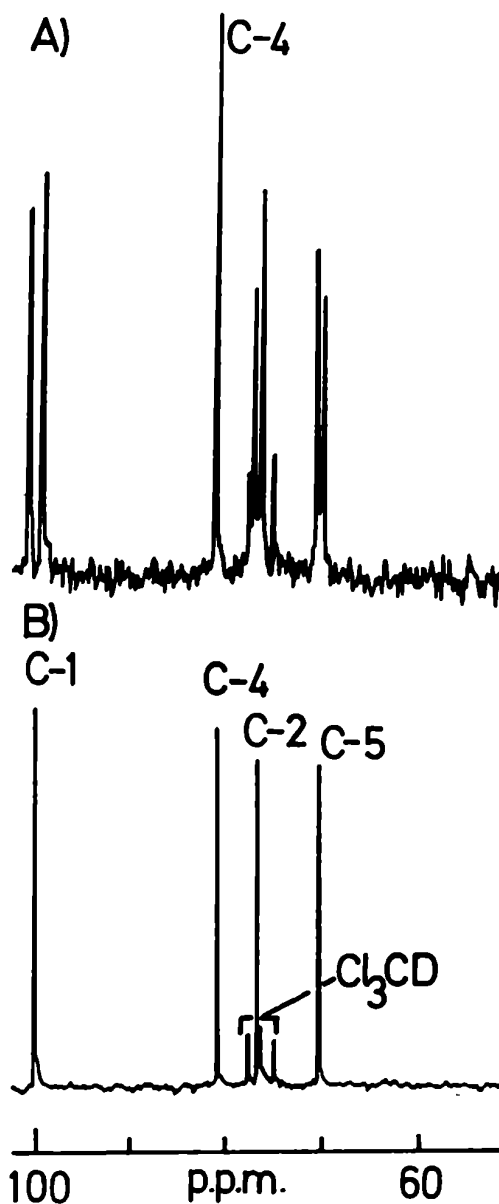


FIGURA 131: Asignación de la señal de C-4 de 299 por irradiación selectiva (D.F.U.). A.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 4,4 ppm (H-4) en cloroformo-d (25,2 MHz). B.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 T.D. en cloroformo-d (25,2 MHz)

Por irradiación a 4,4 ppm (H-4) se observó un single te a 81,7 ppm correspondiente al C-4 (Fig.131 A). El carbono 5 no debería sufrir modificaciones al acilar el OH-1, por lo tanto la señal a 71,3 ppm del compuesto 299 y la señal a 71,5 ppm del compuesto 298 se asignaron al C-5. La señal restante del compuesto 299 fue asignada al C-2 (77,6 ppm). Restan asignar los carbonos 2 y 4 del compuesto 298. Veamos entonces cuales pueden ser los efectos de acilar el OH-1 sobre los carbonos 2 y 4. La acilación del hidroxilo anomérico en piranosas produce en el carbono 2 un desplazamiento a campos más altos de aproximadamente 2 ppm¹⁵² (efecto β de acetilación anomérica, sección V.1.2.2.-, pág.96). Por lo tanto en el compuesto con el hidroxilo anomérico libre (298) la señal de C-2 debe aparecer a campos más bajos que en el compuesto con el hidroxilo acilado (299). En consecuencia la señal a 78,8 ppm fue asignada al C-2 que aparece 1,2 ppm a campos más bajos que el C-2 del compuesto con el hidroxilo acilado (299) (Tabla 45). La señal restante a 80,1 ppm fue asignada al C-4 que como veremos resuena 1,6 ppm a campos más altos que el C-4 del compuesto acetilado en 1 (299) (Tabla 45). Esto se puede deber a que en la conformación predicha para estos compuestos⁴ (Fig.132) el hidrógeno de C-4 está prácticamente en una relación 1,3-sin con el sustituyente de C-1 y por lo tanto el efecto de acilación será similar al que ya observamos en las piranosas cuando se esterifica el hidroxilo axial de C-1 (efecto γ de acetilación anomérica; sección V.1.2.2.-, pág.96).

En la zona e.- se observan dos señales para el compuesto 298, la señal a 31,5 ppm corresponde al C-3 y la señal a 16,6 ppm corresponde al C-6. En el compuesto 299 se observan tres señales: la señal a 31,8 ppm corresponde al C-3, la señal a 16,6 ppm corresponde al C-6 y la señal a 21,1 ppm corresponde al metilo del grupo acetilo. El C-3 no se ve prácticamente afectado por la acilación del hidroxilo anomérico (Tabla 45) pues en la conformación propuesta (Fig.132) para ambos compuestos no existe prácticamente interacción entre el H-3 y el grupo aciloxi de C-1. Por

otra parte el C-6 al igual que el C-5, no sufren prácticamente modificación por acilación en C-1 por estar lejanos y no tener ningún tipo de interacción con dicho carbono (Tabla 45)

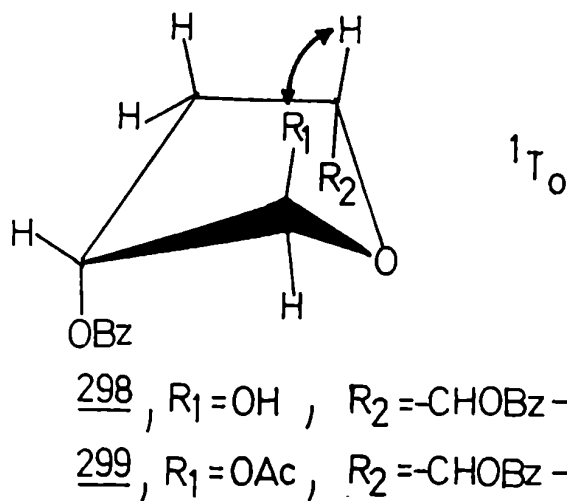


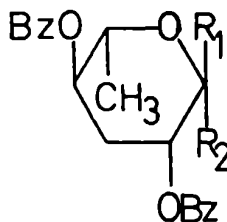
FIGURA 132: Interacciones entre R_1 y H-4 en los compuestos 298 y 299

TABLA 45: Comparación de los espectros de R.M.N.- ^{13}C de las furanosas 298 y 299

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<u>299</u>	100,1	77,6	31,8	81,7	71,3	16,6
<u>298</u>	101,1	78,8	31,5	80,1	71,5	16,6
$\delta(\underline{299}) - \delta(\underline{298})$	-1,0	-1,2	0,3	1,6	-0,2	0,0

VI.3.2.3.2.- R.M.N.-¹³C de desoxialdopiranosas.

VI.3.2.3.2.1.- R.M.N.-¹³C de la 2,4-di-O-benzoil-3,6-didesoxi-L-arabino-hexopiranososa (300)



300 α , R₁=OH, R₂=H

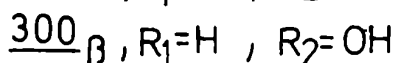
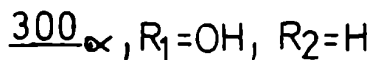
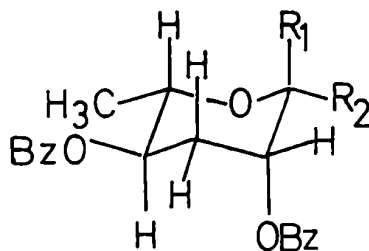
300 β , R₁=H, R₂=OH

En el espectro de R.M.N.-¹³C T.D. del compuesto 300 (Fig. 133) se observan claramente las cinco zonas.

En la zona a.- se observan dos señales a 165,9 y 165,7 ppm correspondientes a los carbonos carbonílicos de los grupos benzoilo de ambos anómeros.

En la zona b.- se observan entre 133,2 y 128,4 ppm las señales correspondientes a los carbonos aromáticos.

En la zona c.- aparecen dos señales, una de menor intensidad a 94,4 ppm y la otra a 90,9 ppm. Ya fue demostrada por espectroscopía de R.M.N.-¹H la conformación ¹C₄ de dicho compuesto⁴.



En esta conformación el C-1 del anómero β aparecerá a campos más bajos (94,4 ppm) debido a las interacciones 1,3-sin (sección V.1.1.-, pág.92) de H-1 con H-3 y H-5, que desaparecen en el anómero α (C-1 a 90,9 ppm). De esta manera se determinó que la hexopiranososa 300 es una mezcla de anómeros α y β con neta preponderancia del primero. La proporción de ambos anómeros en el equilibrio es de $\alpha:\beta$ 4,7:1 y se calculó como veremos luego.

Así se observa una de las ventajas de la espectroscopía de R.M.N.-¹³C ya que por R.M.N.-¹H no se había podido determinar si se había obtenido uno o dos anómeros⁹.

En la zona d.- se asignó la señal a 66,8 ppm al C-5 del anómero α por irradiación selectiva (D.F.U.) a 3,7 ppm (H-5) (Fig.134 A). La señal correspondiente al C-5 del anómero β deberá aparecer a campos más bajos debido a la interacción 1,3-sin adicional en este anómero entre el H-5 y el H-1, por lo tanto la señal a 70,3 ppm o a 70,5 ppm correspondería al C-5 del anómero β . Las señales a 71,2 y 70,8 ppm correspondientes a los carbonos 2 y 4 del anómero α no pudieron ser asignadas sin ambigüedad. Una de las dos señales a 70,3 y 70,5 ppm dijimos correspondía al C-5 del anómero β , por lo tanto la otra corresponde al C-4 del anómero β que como era de esperar no debería sufrir grandes variaciones al pasar de un anómero al otro.

La señal a 74,1 ppm fue asignada al C-2 del anómero β que aparece a campos más bajos que el C-2 del anómero α , debido a la posición axial del hidroxilo anomérico de este último.

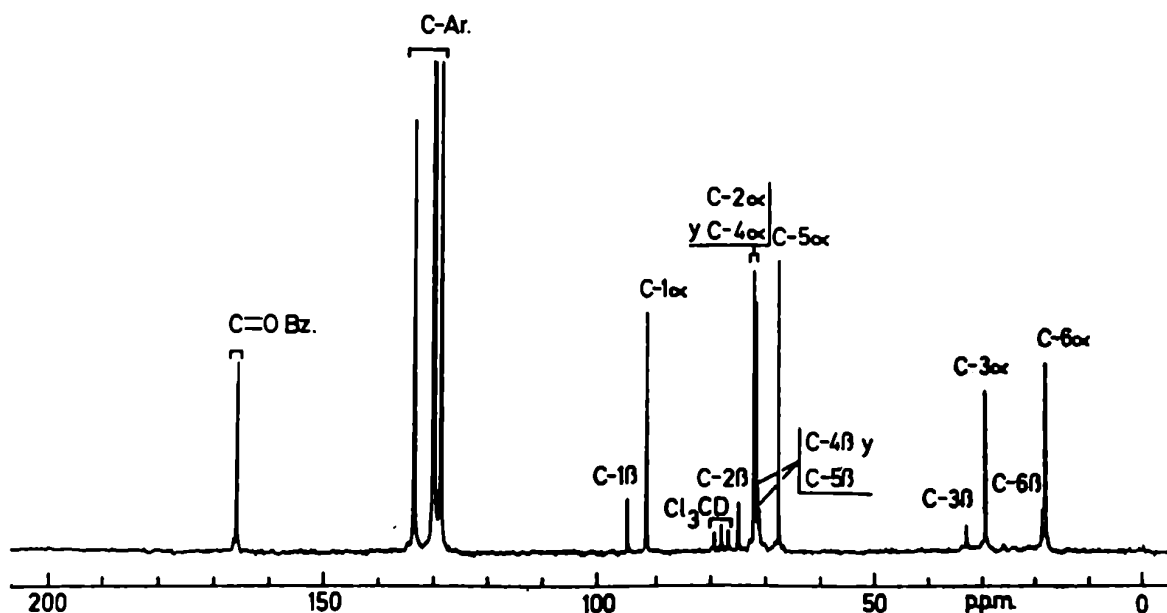


FIGURA 133: Espectro de R.M.N.- ^{13}C T.D. de 300 en Cl_3CD (25,2 MHz)

En la zona e.- la señal a 29,1 ppm se asignó al C-3 del anómero α y la señal a 32,7 ppm se asignó al C-3 del anómero β . Este corrimiento a campos más bajos se debe a una interacción 1,3-sin adicional entre el H-3 y el H-1 en el anómero β . La señal a 18,0 ppm fue asignada al C-6 del anómero α y la señal a 18,3 ppm fue asignada al C-6 del anómero β que como era de esperar no debería sufrir grandes variaciones por la lejanía del C-6 al centro a nomérico.

En la tabla 46 se resumen las asignaciones hechas para cada anómero y las diferencias entre carbonos similares

TABLA 46: Comparación de los espectros de R.M.N.-¹³C de los anómeros α y β del compuesto 300

Anómero	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
α	90,9	70,8	29,1	71,2	66,8	18,0
		ó		ó		
		71,2		70,8		
β	94,4	74,1	32,7	70,3	70,5	18,3
				ó	ó	
				70,5	70,3	
$\delta(\alpha) - \delta(\beta)$	-3,5	-3,3	-3,6	0,3	-3,5	-0,3
		ó		a	ó	
		-2,9		0,9	-3,7	

Para calcular la relación de ambos anómeros en solución se utilizó el siguiente método¹⁹⁶: se promediaron para cada anómero las intensidades de los carbonos que hayan sido asignados sin ambigüedad en ambos isómeros (en nuestro caso C-1, C-3 y C-6). Las intensidades promedio así obtenidas dan una relación semicuantitativa de la proporción de ambos anómeros que en nuestro caso resultó ser $\alpha:\beta$ 4,7:1 (Tabla 47).

TABLA 47: Determinación de la proporción de anómeros α y β del compuesto 300 por R.M.N.-Carbono-13

Anómero	C-1	C-3	C-6	Promedio
α	125	84	99	102,6
β	28	15	23	22,0

$$\alpha/\beta = 102,6/22,0 = 4,7$$

El error del método es de aproximadamente $\pm 2\%$.

Por este mismo método se calcularon los porcentajes anómicos de la D-glucopiranosa (111) y la D-manopiranosa (100) en solución; siendo los valores obtenidos similares a los de otros métodos (Tabla 48).

TABLA 48: Comparación del equilibrio anomérico determinado para la D-glucosa (111) y la D-manosa (100) por varios métodos.

Compuesto	c.g.l	R.M.N.- ¹ H	R.M.N.- ¹³ C
α -D-glucopiranosa (<u>111</u> α)	38,2	38,0	36
β -D-glucopiranosa (<u>111</u> β)	61,8	62,0	64
α -D-manopiranososa (<u>100</u> α)	68,4	65,5	70
β -D-manopiranososa (<u>100</u> β)	31,6	34,5	30

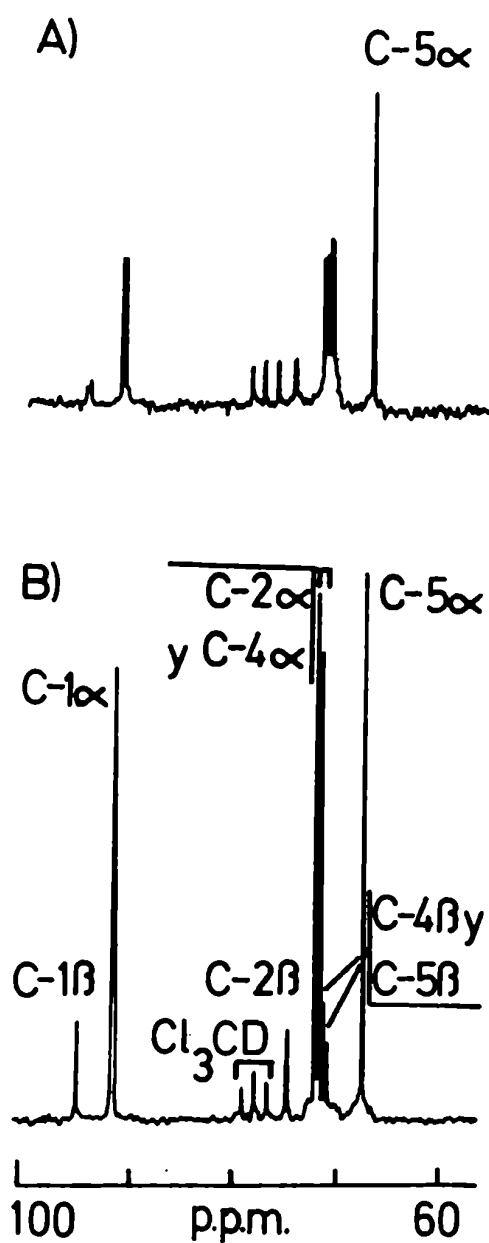
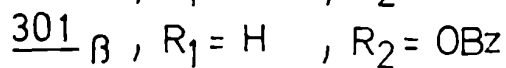
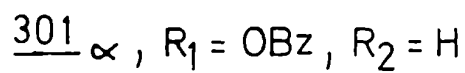
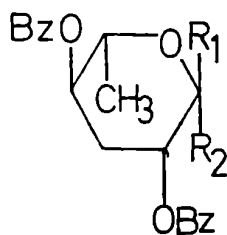


FIGURA 134: Asignación de la señal de C-5 de 300 por irradiación selectiva (D.F.U.). A.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 D.F.U. a 3,7 ppm (H-5) en cloroformo-d (25,2 MHz). B.- Espectro de R.M.N.-Carbono-13 T.D. en cloroformo-d (25,2 MHz).

VI.3.2.3.2.2.- R.M.N.-¹³C de la 1,2,4-tri-O-benzoil-3,6-didesoxi-L-arabino-hexopiranososa (301)



En el espectro de R.M.N.-¹³C T.D. del compuesto 301 (Fig. 135) se observan claramente las cinco zonas.

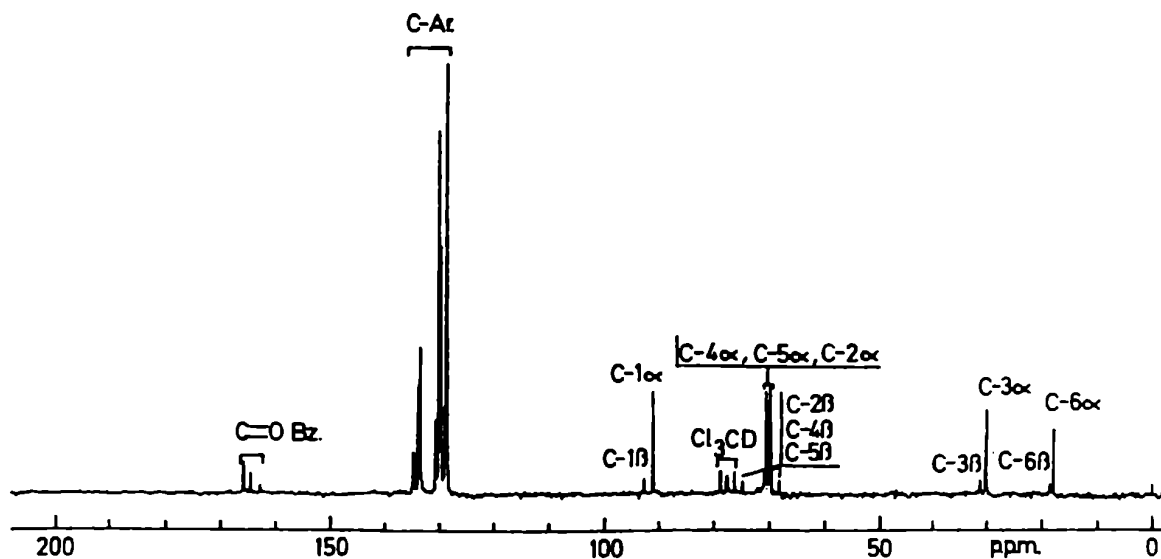
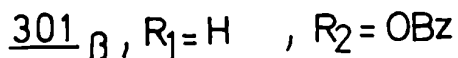
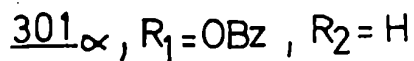
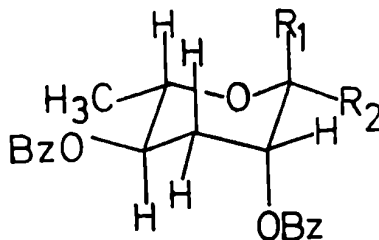


FIGURA 135: Espectro de R.M.N.-¹³C T.D. de 301 en Cl_3CD (25,2 MHz).

En la zona a.- se observan cuatro señales: a 165,3, 165,2, 164,0 y 162,2 ppm correspondientes a los carbonos carbonílicos de los grupos benzoilo de ambos anómeros.

En la zona b.- se observa entre 134,4 y 128,4 ppm las señales correspondientes a los carbonos aromáticos.

En la zona c.- aparecen dos señales, una de menor intensidad a 92,3 ppm y la otra a 90,5 ppm. Ya fue demostrado por espectroscopía de R.M.N.-¹H la conformación ¹C₄ de dicho compuesto⁴.



En esta conformación el C-1 del anómero β aparecerá a campos más bajos (92,3 ppm) debido a las interacciones 1,3-sin (sección V.1.1.-, pág.92) entre H-1 con H-3 y H-5, que desaparecen en el anómero α (C-1 a 90,5 ppm).

En la zona d.- aparecen tres señales de mayor intensidad a 70,0, 69,4 y 69,3 ppm correspondientes a los carbonos 2, 4 y 5 del anómero α que no pudieron ser asignadas sin ambigüedad.

Tampoco pudieron asignarse sin ambigüedad las tres señales de menor intensidad (74,3, 70,4 y 67,7 ppm) correspondientes a los carbonos 2, 4 y 5 del anómero β .

En la zona e.- la señal a 30,0 ppm se asignó al C-3 α y la señal a 31,1 ppm al C-3 β . El corrimiento de este último a campos más bajos se debe a una interacción 1,3-sin adicional entre H-1 y H-3 de dicho anómero.

La señal a 18,0 ppm fue asignada al C-6 del anómero α y la señal a 18,5 ppm fue asignada al C-6 del anómero β que como era de esperar no debería sufrir variaciones por la lejanía del C-6 al centro anomérico.

VI.3.2.3.2.3.- Comparación de los espectros de R.M.N.-¹³C de los anómeros α de los compuestos 300 y 301.

TABLA 49: Comparación de los espectros de R.M.N.-¹³C de los compuestos 300 α y 301 α .

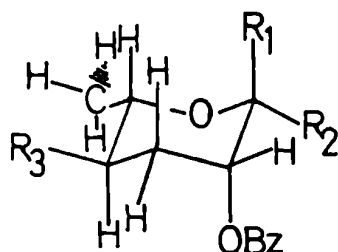
Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<u>301α</u>	90,5	69,3	30,0	69,3	69,3	18,0
		o		o	o	
		69,4		69,4	69,4	
		o		o	o	
		70,0		70,0	70,0	
<u>300α</u>	90,9	70,8	29,1	70,8	66,8	18,0
		o		o		
		71,2		71,2		
$\delta(301\alpha) - \delta(300\alpha)$	-0,4	-0,8	0,9	-0,8	3,2	0,0
		a		a	a	
		-1,9		-1,9	2,5	

Comparando ambos espectros se pueden observar claramente los efectos predichos por acilación del hidroxilo anomérico sobre los carbonos del anillo de piranosa¹⁴⁹⁻¹⁵² (sección V.1.2.2.-, pág. 96).

El efecto sobre C-1 es un corrimiento a campos más altos de 0,4 ppm característico de los anómeros α (efecto α de acilación anomérica hasta 0,5 ppm para el anómero α).

La benzoilación del hidroxilo anomérico causa sobre el C-2 el típico corrimiento a campos más altos de 0,8 a 1,9 ppm (efecto β de acilación anomérica entre 1,7 y 3,0 ppm) mientras que el C-5 se desplaza entre 3,2 y 2,5 ppm a campos más bajos (efecto δ de acilación anomérica, alrededor de 2,5 ppm).

VI.3.2.3.2.4.- Comparación de los espectros de R.M.N.-¹³C de las di y tridesoxihexopiranosas



220 α , $R_1 = OH$, $R_2 = R_3 = H$

220 β , $R_1 = R_3 = H$, $R_2 = OH$

300 α , $R_1 = OH$, $R_2 = H$, $R_3 = OBz$

300 β , $R_1 = H$, $R_2 = OH$, $R_3 = OBz$

242 , $R_1 = OBz$, $R_2 = R_3 = H$

301 α , $R_1 = R_3 = OBz$, $R_2 = H$

TABLA 50: Tabla comparativa de los espectros de R.M.N.-¹³C de los compuestos 300 α y 220 α .

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<u>300α</u>	90,9	70,8 o 71,2	29,1	71,2 o 70,8	66,8	18,0
<u>220α</u>	91,8	68,4	22,9	27,7	64,9	21,6
$\delta(300\alpha) - \delta(220\alpha)$	-0,9	2,4 o 2,8	6,2	43,1 o 43,5	1,9	-3,6

TABLA 51: Tabla comparativa de los espectros de R.M.N.-¹³C de los compuestos 300β y 220β .

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<u>300β</u>	94,4	74,1	32,7	70,3	70,5	18,3
				ó	ó	
				70,5	70,3	
<u>220β</u>	94,5	72,7	27,2	27,3	69,4	21,6
			ó	ó		
			27,3	27,2		
$\delta(\underline{300\beta}) - \delta(\underline{220\beta})$	-0,1	1,4	5,5	43,3	0,9	-3,3
			ó	a	ó	
			5,4	43,0	1,1	

TABLA 52: Tabla comparativa de los espectros de R.M.N.-¹³C de los compuestos 301α y 242

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<u>301α</u>	90,5	69,3	30,0	69,3	69,3	18,0
		ó		ó	ó	
		69,4		69,4	69,4	
		ó		ó	ó	
		70,0		70,0	70,0	
<u>242</u>	91,6	66,7	23,4	27,1	67,3	21,3
$\delta(\underline{301\alpha}) - \delta(\underline{242})$	-1,1	2,6	6,6	42,2	2,0	-3,3
		a		a	a	
		3,3		42,9	2,7	

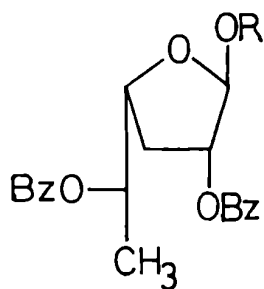
En las tablas 50, 51 y 52 se comparan di y tridesoxipiranosas que sólo varían en el grupo benzoiloxi de C-4.

Se puede observar que la introducción de un grupo benzoiloxi en C-4 produce sobre los demás carbonos desplazamientos regulares, a saber: el C-4 en todos los casos como es de esperar se desplaza entre 42,2 y 43,5 ppm a campos más bajos debido a la electronegatividad del grupo benzoiloxi^{145,146,221}. Los carbonos β

sufren como es natural también desplazamientos a campos más bajos: para el C-3 los desplazamientos son entre 5,4 y 6,6 ppm y para el C-5 los desplazamientos son entre 0,9 y 2,7 ppm también a campos más bajos.

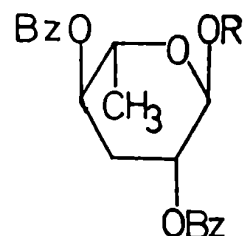
El efecto sobre los carbonos γ (C-2 y C-6) difiere según sea el C-2 o el C-6. Para el C-2 se observa un desplazamiento en todos los casos a campos más bajos entre 2,4 y 3,3 ppm (Tablas 50, 51 y 52). En cambio en el C-6 se observa en todos los casos un corrimiento a campos más altos: entre 3,6 y 3,3 ppm. Esto último se explica fácilmente teniendo en cuenta que cuando se reemplaza el H-4 ecuatorial (R_3) por un grupo benzoiloxi se elimina una de las interacciones 1,3-sin entre los hidrógenos de C-6 y los hidrógenos de C-4, por lo tanto el C-6 se protege.

VI.3.2.3.3.- Comparación de los espectros de R.M.N.- ^{13}C de las di-desoxihexofuranosas y piranosas



298, R=H

299, R=Ac



300_α, R=H

301_α, R=Bz

TABLA 53: Comparación de los espectros de R.M.N.-¹³C de los compuestos 298 y 300α .

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<u>298</u>	101,1	78,8	31,5	80,1	71,5	16,6
<u>300α</u>	90,9	70,8	29,1	71,2	66,8	18,0
		ó		ó		
		71,2		70,8		
$\delta(298) - \delta(300\alpha)$	10,2	7,6	2,4	8,9	4,7	-1,4
		ó		ó		
		8,0		9,3		

TABLA 54: Comparación de los espectros de R.M.N.-¹³C de los compuestos 299 y 301α .

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<u>299</u>	100,1	77,6	31,8	81,7	71,3	16,6
<u>301α</u>	90,5	69,3	30,0	69,3	69,3	18,0
		ó		ó	ó	
		69,4		69,4	69,4	
		ó		ó	ó	
		70,0		70,0	70,0	
$\delta(299) - \delta(301\alpha)$	9,6	8,3	1,8	12,4	2,0	-1,4
		a		a	a	
		7,6		11,7	1,3	

En ambas tablas (53 y 54) se puede observar que el pasaje de piranosa a furanosa trae aparejado desplazamientos a campos más bajos de todos los carbonos salvo el C-6. Los desplazamientos más pronunciados corresponden a los carbonos 1 y 4. Todo esto está de acuerdo con lo observado por otros autores para piranosas y furanosas isómeras ^{190,210,224-227}.

CAPITULO VII

PARTE EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL

VII.1.- INSTRUMENTAL Y METODOS GENERALES

1.- Puntos de fusión

Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron con un aparato Fisher-Jones y no han sido corregidos.

2.- Poder rotatorio

Los poderes rotatorios fueron medidos en un polarímetro Perkin-Elmer, modelo 141, en microceldas de 1 dm. de longitud a temperatura ambiente, utilizando el solvente y la concentración que se indican en cada caso.

3.- Espectros I.R.

Los espectros de absorción en el infrarrojo (I.R.) fueron determinados con un espectrofotómetro Perkin-Elmer 137-B Infracord o 710-B Infracord. Cuando se requería mayor resolución se utilizó un espectrofotómetro Perkin-Elmer 421-B Infracord. Los espectros se realizaron en emulsión de Nujol, excepto en los casos en que se indica lo contrario.

4.- Espectros de R.M.N.-¹H y R.M.N.-¹³C

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (R.M.N.-¹H) se efectuaron: a 60 MHz, con un espectrómetro Varian A-60; a 100 MHz con un Varian XL-100 y a 200 MHz con un Bruker 200 MHz, según se indica en cada caso.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono-13 (R.M.N.-¹³C) se realizaron: a 20 MHz en un espectrómetro Varian FT-80; a 25,2 MHz en un Varian XL-100 y a 50 MHz con un Bruker 200 MHz, según se indica en cada caso.

En todos los espectros de resonancia magnética nuclear

se utilizó tetrametilsilano (T.M.S.) como referencia interna y el solvente se indica en cada caso. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. Las abreviaturas usadas en la descripción de los espectros son: s: singulete, d: doblete, d.d.: doble doblete, t: triplete, t.d.: triplete doblete, o: octete, m: multiplete. Los valores de las constantes de acoplamiento fueron medidas considerando los multipletes como si fueran de primer orden.

5.- Espectros de masa

Los espectros de masa (E.M.) se realizaron a 70 eV en un espectrómetro de masa Varian Mat. CH-7A, provisto de introduccion directa de muestras, acoplado a una computadora Varian Mat., data system 166.

6.- Solventes

Todos los solventes fueron purificados por destilación y evaporados de los extractos a presión reducida, a temperaturas menores de 45°, salvo en los casos específicamente indicados. Los extractos de solventes orgánicos fueron previamente secados sobre sulfato de magnesio anhidro. Las mezclas de solventes están expresadas en relaciones de volúmenes (v/v).

7.- Métodos cromatográficos

A.- Cromatografía en capa delgada

Se utilizó siempre la técnica ascendente en placas preparadas con sílica gel G (Merck), de un espesor de 250 micrones, activadas una hora a 100°, o en cromatoplasmas de sílica gel G (Merck). Se revelaron en una cuba saturada con vapores de yodo.

B.- Cromatografía en columna

Se utilizaron los siguientes rellenos para las cromatografías en columna: sílica gel grado 923, malla 100-200 (Davidson-Chemical) y sílica gel H (Merck). Las columnas de sílica gel H (tamaño de partícula: 10-40 micrones) fueron eluidas bajo presión utilizando aire comprimido. Los solventes de elución se indi

can en cada caso.

C.- Cromatografía sobre papel

Las cromatografías sobre papel se realizaron en papel Whatman N°1, por el método descendente.

Como reactivos de revelado se utilizaron:

- a.- Nitrato de plata-hidróxido de sodio: se preparó según la técnica descrita por Trevelyan y col.²²⁸. Una solución acuosa saturada de nitrato de plata (0,1 ml.) se agregó a 20 ml. de acetona. El precipitado de nitrato de plata obtenido se redisolvió por agregado de la mínima cantidad de agua. Los cromatogramas se sumergieron en la solución anterior y se secaron a temperatura ambiente. Después de 3 ó 4 minutos se pulverizaron con una solución de hidróxido de sodio 0,5 N en etanol 50%. Los azúcares reductores, polialcoholes y aldonolactonas revelan como manchas marrón oscuro, que se fijan en una solución acuosa de tiosulfato de sodio 5%. La cantidad mínima detectada de azúcares reductores es de 2-20 g.
- b.- Biftalato de anilina: se preparó según la técnica descrita por Wilson²²⁹. Se disolvieron 1,66 g de ácido ftálico y 0,91 g de anilina (destilada sobre Zn) en una mezcla formada por 48 ml. de n-butanol, 48 ml. de éter etílico y 4 ml. de agua. El reactivo es estable por dos semanas, guardado en heladera. Los cromatogramas se sumergieron en el reactivo, se secaron a temperatura ambiente y se revelaron calentando en estufa a 105° por 10-15 minutos. Los disacáridos y aldohexosas adquieren color marrón, mientras que las aldopentosas presentan color rosado.

D.- Cromatografía gas-líquido (c.g.l.)

Las cromatografías gas-líquido (c.g.l.) se realizaron con un cromatógrafo gaseoso Hewlett-Packard 5830A con detector de ionización de llama e inyección directa usando nitrógeno como gas portador.

Se utilizaron columnas de vidrio (180 x 0,2 cm.), que contenían las siguientes fases:

- a.- 2% OV-101, sobre Chromosorb W(AW/DMCS), malla 60-80.
b.- 3% OV-17, sobre Chromosorb W(AW/DMCS), malla 60-80.
c.- 2,5% SE-30, sobre Chromosorb W(AW/DMCS), malla 80-100.

d.- 3% ECNSS-M, sobre Gas-Chrom Q, malla 100-200.

En cada caso se indica la temperatura de inyección (T_i), la temperatura del detector (T_d) y la temperatura de la columna (T_c), como así también los tiempos de retención (t_r) de los picos que interesen.

E.- Solventes cromatográficos

1.- tolueno : acetato de etilo	90:10 (v/v)
2.- benceno : acetato de etilo	95:5 (v/v)
3.- benceno : acetato de etilo	90:10 (v/v)
4.- cloroformo : metanol	98:2 (v/v)
5.- cloroformo : metanol	95:5 (v/v)
6.- cloroformo : metanol	80:20 (v/v)
7.- butanol : piridina : agua	6:4:3 (v/v)
8.- acetato de etilo	
9.- benceno : acetato de etilo	70:30 (v/v)

8.- Reacciones generales

A.- Trimetilsililación

Se disolvió la muestra en piridina anhidra y se agregaron cantidades iguales de trimetilclorosilano y hexametildisilazano. Se agitó durante 5 minutos y se evaporó hasta sequedad. El residuo se tomó en cloroformo anhidro, quedando sales en suspensión. Se centrifugó la mezcla y el sobrenadante se inyectó en el cromatógrafo.

B.- Preparación de diborano

Se preparó según la técnica descrita por Lerner²³⁰. A 6,5 ml. de trifluoruro de boro-eterato (45,6 mmoles) contenidos en un balón de tres bocas, se agregaron lentamente, desde una ampolla de decantación, 22,8 ml. de una solución 1 M de borohidruro de sodio en bis-(2-metoxietil) éter (22,8 mmoles), con agitación y a temperatura ambiente. El agregado se realizó bajo corriente de nitrógeno, purificado previamente por pasaje a través de ácido sulfúrico (c) y luego por una columna de hidróxido de potasio sólido.

El diborano generado, arrastrado por el nitrógeno, se

burbujeó a través de una solución diluida de borohidruro de sodio en bis-(2-metoxietil) éter para eliminar el trifluoruro de boro contaminante, y se recogió en 12 ml. de T.H.F., mantenido a 0° por enfriamiento externo. Una vez finalizado el agregado de borohidruro de sodio, el generador se calentó a 70° para arrastrar el diborano residual.

La concentración de la solución de borano varía entre 1,6 y 2,5 M. Para determinar su molaridad con exactitud, una alícuota de 1 ml. de la misma se vertió sobre 10 ml. de acetona, se agregaron 10 ml. de agua (para convertir el diborano en ácido bórico), y 0,7 g de manitol. La solución se tituló con hidróxido de sodio 0,1 M usando fenolftaleína como indicador.

C.- Preparación de bis-(3-metil-2-butil) borano (disiamilborano)

En un balón de dos bocas provisto de un tubo capilar para burbujeo de nitrógeno, una barra magnética y una ampolla de decantación, se colocaron 5 ml. (0,05 moles) de 2-metil-2-buteno. El recipiente se enfrió exteriormente con un baño de hielo-sal a -5° a -10° y se agregaron, con agitación y lentamente, 10 ml. de una solución 2,5 M de borano en T.H.F.

Una vez finalizado el agregado, la mezcla se agitó durante 6 horas en atmósfera estática de nitrógeno. Se llevó el volumen a 20 ml. por agregado de T.H.F. obteniéndose una solución 1,25 M en bis-(3-metil-2-butil) borano (disiamilborano).

9.- Microanálisis

Los microanálisis fueron realizados por la Dra. Blanca Deferrari y la Lic. Marta Marcote (UMYMFOR, CONICET-FCEN).

VII.2.- ELIMINACION BETA EN L-RAMNONO-1,5-LACTONA. SINTESIS DE 2-O-BENZOIL-3,4,6-TRIDESOXI-DL-TREO-HEXOPIRANOSA.

VII.2.1.- Obtención de 3-benzoiloxi-6-metilpirán-2-ona (217) a partir de L-ramnono-1,5-lactona (218)

Se utilizó el método descripto por Lederkremer y col.¹⁵⁷ con algunas modificaciones que mejoraron el rendimiento.

Una suspensión de 1,6 g de L-ramnono-1,5-lactona (218) en 20 ml. de piridina anhidra y 10 ml. de cloruro de benzoilo, agregado lentamente, se agitó mecánicamente durante 20 hs. a temperatura ambiente. La reacción se detuvo volcando la mezcla sobre 100 ml. de agua-hielo. Después de 2 hs. se extrajo con cloroformo (3 x 30 ml.). El extracto clorofórmico se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 30 ml.) y luego con agua hasta neutralidad; se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó.

Por cromatografía en placa delgada se observaba una sustancia principal de R_f 0,60 (solvente 1), correspondiente a la 2,4-di-O-benzoil-3,6-didesoxi-L-eritro-hex-2-enono-1,5-lactona (233), impurificada con anhídrido y ácido benzoico. La mezcla se sublimó durante 20 hš. a 120° y 0,01 mm. Hg eliminándose casi todo el anhídrido y ácido benzoico. Elevando la temperatura a 140° sublimó la 3-benzoiloxi-6-metilpirán-2-ona (217) que cristalizó de etanol (0,85 g, R = 60%).

Las características cromatográficas resultaron idénticas a una muestra auténtica (R_f 0,43, solvente 1; t_r : 6,23 min., columna a, T_i : 230°, T_d : 230°, T_c : 160°, flujo de nitrógeno: 24 ml./min.), que por recristalización de etanol mostró las siguientes constantes físicas:

p.f. y p.f. mezcla: 115°-118° (etanol) (Lit.: 112-114° (etanol)¹⁵⁷).

R.M.N.- ^{13}C T.D. (25,2 MHz, Cl_3CD) (Fig.32), δ (ppm): 163,7 ($\text{C}=\text{O}$ de benzoilo); 159,7 (C-6); 158,1 (C-2); 134,9 (C-3); 131,7 (C-4); 133,8-128,2 (C-aromáticos); 102,1 (C-5); 19,5 (CH_3).

VII.2.2.- Hidrogenación de 3-benzoiloxi-6-metilpirán-2-ona (217).
Obtención de 2-0-benzoil-3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexono-
1,5-lactona (219)

Una solución de 0,588 g de 3-benzoiloxi-6-metilpirán-2-ona (217) en 60 ml. de acetato de etilo se hidrogenó a presión atmosférica y 0° sobre Pd/C 5% con agitación magnética hasta que no se registró absorción de hidrógeno (30 hs.). Se filtró el catalizador por un lecho de celite y la solución se evaporó a sequedad.

El sólido obtenido mostraba por cromatografía en placa delgada un único producto de R_f 0,40 (solvente 1). Se cristalizó de etanol obteniéndose 0,580 g (R = 97%) de un producto que se caracterizó como la 2-0-benzoil-3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexono-1,5-lactona (219), y por recristalización de etanol mostró las siguientes constantes físicas:

p.f.: $148-150^\circ$ (etanol)

$[\alpha]_D^{20}$: $0,0^\circ$ (c 1, cloroformo)

c.g.l.: t_r : 5,71 min. (columna a, T_i : 230° , T_d : 230° , T_c : 160° , flujo de nitrógeno: 24 ml./min.). t_r : 6,50 min. (columna b, T_i : 240° , T_d : 240° , T_c : 185° , flujo de nitrógeno: 24 ml./min.)

I.R. (Fig.34), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 1760 (tens. $\text{C}=\text{O}$ de 1,5-lactona); 1720 (tens. $\text{C}=\text{O}$ de benzoilo).

R.M.N.-¹H (100,1 MHz, Cl₃CD) (Fig.35), δ (ppm): 8,2-7,2 (m, 5 H-aromáticos); 5,75 (dd; J_{2,3} 8 Hz, J_{2,3'} 10 Hz; H-2); 4,60 (m; H-5); 2,7-1,6 (m complejo; H-3, H-3', H-4 y H-4'); 1,40 (d; J_{5,6} 6 Hz; 3 H-6).

R.M.N.-¹³C T.D. (25,2 MHz, Cl₃CD) (Fig.37), δ (ppm): 169,1 (C=O de 1,5-lactona); 165,2 (C=O de benzoilo); 133,2-128,2 (C-aromáticos); 74,2 (C-5); 66,5 (C-2); 27,9* (C-4); 23,3* (C-3); 21,1 (C-6).

* Dichas asignaciones pueden intercambiarse

E.M. (Tabla 15), m/z (%): 234 (M⁺; 3,5); 190 (1,2); 162 (11,0); 148 (7,2); 134 (9,5); 113 (8,2); 106 (40,0); 105 (100,0); 85 (16,3); 77 (99,7); 68 (5,9); 57 (9,5); 51 (67).

Microanálisis: Calculado para C ₁₃ H ₁₄ O ₄	%C: 66,65; %H: 6,02
Encontrado	%C: 66,65; %H: 6,13

VII.2.3.- Reducción de 2-0-benzoil-3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexono-1,5-lactona. (219). Obtención de 2-0-benzoil-3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexopiranososa (220)

Una solución de 0,580 g (2,5 mmoles) de 2-0-benzoil-3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexono-1,5-lactona (219) en 12 ml. de T.H.F., se agregó gota a gota desde una ampolla de decantación a 6,5 ml. de una solución 1,93 M de disiamilborano (12,5 mmoles).

Después de agitar durante 20 hs. a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se enfrió a 0°, se agregó agua (2,0 ml.) y se mantuvo durante 1 h con agitación. Se adicionaron luego 3 ml. de peróxido de hidrógeno 30%, ajustando el pH entre 7 y 8 con hidróxido de sodio 3 N y se agitó 1 h más a temperatura ambiente.

La solución se concentró para eliminar el T.H.F. y se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó.

El sólido obtenido mostraba por cromatografía en capa delgada un producto principal de R_f 0,23 (solvente 1). Se cristalizó de etanol obteniéndose 0,550 g (R = 94%) de un producto que se caracterizó como la 2-O-benzoil-3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexopiranososa (220); que por recristalización de etanol mostró las siguientes constantes físicas:

p.f.: 115-117° (etanol)

$[\alpha]_D^{20}$: 0,0° (c 1, cloroformo)

I.R. (Fig.43), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 3500 (tens. OH); 1720 (tens. C=O de benzoilo).

R.M.N.- ^1H (100,1 MHz, Cl_3CD) (Fig.44), δ (ppm): 8,2-7,2 (m; 5 H-aromáticos); 5,25 (d; $J_{1,2}$ 1 Hz; H-1 α); 5,1 (d; $J_{1,2}$ 2 Hz; H-1 β); 5,0 (m; H-2 α); 4,85 (m; H-2 β); 4,30-4,03 (m; H-5); 3,75 (ancha, desaparece por deutерación; OH); 2,4-1,4 (m complejo; H-3, H-3', H-4 y H-4'); 1,35 (d; $J_{5,6}$ 5 Hz; 3 H-6 β); 1,25 (d; $J_{5,6}$ 6 Hz; 3 H-6 α).

R.M.N.- ^{13}C T.D. (25,2 MHz, Cl_3CD) (Fig.46), δ (ppm): 165,7 (C=O de benzoilo); 133,1-128,2 (C-aromáticos); 94,5 (C-1 β); 91,8 (C-1 α); 72,7 (C-2 β); 69,4 (C-5 β); 68,4 (C-2 α); 64,9 (C-5 α); 27,7 (C-4 α); 27,3 y 27,2 (C-3 β y C-4 β); 22,9 (C-3 α); 21,6 (C-6 α y C-6 β).

E.M. (Tabla 17), m/z (%): 236 (M^+ ; 1,0); 219 (5,0); 190 (6,5); 162 (20,0); 148 (20,0); 134 (18,0); 131 (40,0); 114 (85,0); 106 (80,0); 105 (100,0); 85 (75,0); 77 (100,0); 68 (25,0); 51 (35,0).

Microanálisis: Calculado para $C_{13}H_{16}O_4$	%C: 66,09; %H: 6,83
Encontrado	%C: 65,87; %H: 7,10

VII.2.4.- Desbenzoilación de 2-0-benzoil-3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexopiranososa (220). Obtención de 3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexopiranososa (221).

Una solución de 50 mg de 2-0-benzoil-3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexopiranososa (220) en un ml de cloroformo se agitó a 0° con 1 ml de una solución 0,5 N de metóxido de sodio en metanol. El curso de la reacción se siguió por cromatografía en placa delgada (solvente 1) hasta desaparición total del producto de partida (2 hs.). Se agregaron 3 ml de agua y se separó la fase clorofórmica que se extrajo con agua (3 x 3 ml.).

Los extractos acuosos se juntaron y se descationizaron con resina Dowex 50W (H^+), se filtró y se evaporó obteniéndose 18 mg (R = 60%) de un sólido amorfo, cromatográficamente puro (R_f 0,5; solvente 8) que se caracterizó como la 3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexopiranososa (221), por métodos espectroscópicos.

$[\alpha]_D^{20}$: 0,0° (c 1, cloroformo)

R.M.N.- 1H (100,1 MHz, Cl_3CD) (Fig.48), δ (ppm): 5,1 (d; $J_{1,2}$ 1 Hz; H-1 α); 4,7 (d; $J_{1,2}$ 1 Hz; H-1 β); 3,9-3,5 (m; H-2 y H-5); 2,8 (ancha, desaparece por deutera-ción; OH); 2,3-1,4 (m; H-3, H-3', H-4 y H-4'); 1,28 (d; $J_{5,6}$ 6 Hz; 3 H-6 β); 1,15 (d; $J_{5,6}$ 6 Hz; 3 H-6 α).

VII.2.5.- Benzoilación de 2-0-benzoil-3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexopiranososa (220). Obtención de 1,2-di-0-benzoil-3,4,6-tridesoxi- α -DL-treo-hexopiranososa (242)

A una solución de 0,15 g de 2-0-benzoil-3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexopiranososa (220) en 1 ml de piridina anhidra a 0° se agregaron lentamente 0,3 ml de cloruro de benzoilo. La mezcla se agitó mecánicamente durante 2 hs. a temperatura ambiente, se volcó sobre 20 ml de agua-hielo y se extrajo con cloruro de metileno (4 x 15 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con solución saturada de bicarbonato de sodio y luego con agua hasta neutralidad; se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó.

El jarabe obtenido mostraba por cromatografía en placa delgada un producto principal de R_f 0,70 (solvente 1). Por cristalización de etanol se obtuvo 0,195 g (R = 93%) de un producto que se caracterizó como 1,2-di-0-benzoil-3,4,6-tridesoxi- α -DL-treo-hexopiranososa (242); que por recristalización del mismo solvente mostró las siguientes constantes físicas:

p.f.: 111-113° (etanol)

$[\alpha]_D^{20}$: 0,0° (c 1, cloroformo)

I.R. (Fig.49), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 1720 (tens. C=O de benzoilo)

R.M.N.- ^1H (100,1 MHz, Cl_3CD) (Fig.50), δ (ppm): 8,2-7,3 (m; 10 H-aromáticos); 6,38 (d; $J_{1,2}$ 1 Hz; H-1); 5,14 (m; H-2); 4,10 (m; H-5); 2,4-1,5 (m; H-3, H-3', H-4 y H-4'); 1,25 (d, $J_{5,6}$ 6 Hz; 3 H-6).

R.M.N.- ^{13}C T.D. (20,0 MHz, Cl_3CD) (Fig.53), δ (ppm): 165,2 y 164,1 (C=O de benzoilos); 134,3-128,2 (C-aromáticos); 91,6 (C-1); 67,3 (C-5); 66,7 (C-2); 27,1 (C-4); 23,4 (C-3); 21,3 (C-6).

Microanálisis: Calculado para $C_{20}H_{20}O_5$	%C: 70,57; %H: 5,92
Encontrado	%C: 70,77; %H: 6,09

En las aguas madres de cristalización se detectó por R.M.N.- 1H la presencia de una pequeña proporción de 1,2-di-O-benzoil-3,4,6-tridesoxi- β -DL-treo-hexopiranososa (242 β) además del anómero α (242 α). La estructura 242 β se asignó por análisis de las señales de la zona anomérica y de la de los hidrógenos del C-6.

R.M.N.- 1H (100,1 MHz, Cl_3CD) (Fig.51), δ (ppm): 6,38 (d; $J_{1,2} < 1$ Hz; H-1 α); 6,1 (d; $J_{1,2} < 1$ Hz; H-1 β); 1,34 (d; $J_{5,6}$ 6 Hz; 3 H-6 β); 1,25 (d; $J_{5,6}$ 6 Hz; 3 H-6 α).

VII.3.- OBTENCION DE DERIVADOS PARCIALMENTE PROTEGIDOS DE AZUCARES

VII.3.1.- HIDROGENOLISIS DE BENCILIDEN DERIVADOS DE MANOSA

VII.3.1.1.- Obtención de metil 2,3-(S): 4,6-di-O-bencilidén- α -D-manopiranosido (64) y de metil 2,3-(R): 4,6-di-O-bencilidén- α -D-manopiranosido (63)

Se utilizó el método descrito por Horton y Weckerle²³¹ y Evans¹⁶⁷, con ligeras modificaciones.

A una solución de 5 g de metil α -D-manopiranosido (82) en 30 ml. de N,N-D.M.F. se agregaron 11 g de α,α -dietoxitolueno y 0,1 g de ácido p-toluensulfónico. La mezcla se calentó a 65-70° a presión reducida en evaporador rotatorio, durante 3 hs. Luego se elevó la temperatura a 80-90° y se llevó a seco. El jarabe obtenido se trató con una solución acuosa de bicarbonato de sodio 3%, se lavó con agua por decantación y el residuo obtenido se secó al vacío. El producto crudo se disolvió en *n*-propanol a reflujo y al enfriar cristalizaron espontáneamente 2,7 g (R = 28,5%) de metil 2,3-(R): 4,6-di-O-bencilidén- α -D-manopiranosido (63); que por recristalización del mismo solvente mostró las siguientes constantes físicas:

p.f.: 180-182° (*n*-propanol) (Lit.: 181-182 (etanol-Cl₃CD)¹⁶⁸)

$[\alpha]_D^{20}$: 0,0° (c 1, cloroformo) (Lit.: 0,03° (c 1, cloroformo)¹⁶⁸)

De los primeros líquidos madres, luego de un tiempo prolongado cristalizó espontáneamente 2,7 g (R = 28,5%) de metil 2,3-(S):4,6-di-O-bencilidén- α -D-manopiranosido (64); que por re

cristalización del mismo solvente mostró las siguientes constantes físicas:

p.f.: 95-97° (n-propanol) (Lit.: 97-98 (éter de petróleo-etanol) ¹⁶⁸).

$[\alpha]_D^{20}$: -69,0° (c 1, cloroformo) (Lit.: -61,3° (c 1, cloroformo) ¹⁶⁸).

Los espectros de R.M.N.-¹H y R.M.N.-¹³C de ambos diastereoisómeros coincidían con los descritos en literatura ^{169,170}.

VII.3.1.2.- Hidrogenólisis de metil 2,3(S):4,6-di-O-bencilidén- α -D-manopiranosido (64)

Se aplicó el método descrito por Lipták y col. ^{42,44}. A una solución de metil 2,3(S):4,6-di-O-bencilidén- α -D-manopiranosido (64) (1 g; 2,7 mmoles) en éter-cloruro de metileno (1:1; 13,5 ml.) se agregó con agitación una solución de hidruro de aluminio y litio (0,10 g; 2,7 mmoles) y tricloruro de aluminio (0,36 g; 2,7 mmoles) en éter etílico (15 ml.) a reflujo. La agitación se continuó 30 min. más. El exceso de reactivo se descompuso con 1 ml. de acetato de etilo y el hidróxido de aluminio se precipitó con 2 ml. de agua. Se filtró, se lavaron las sales con éter etílico y la fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó.

La mezcla mostraba por cromatografía en placa delgada un producto principal de R_f 0,80 (solvente 2) y otras manchas de menor movilidad. Se purificó por cristalización de etanol obteniéndose 0,350 g de un producto de R_f 0,80 (solvente 2) que se caracterizó como metil 2,3(R):4,6-di-O-bencilidén- α -D-manopiranosido (63) cuyas constantes físicas coincidían con una muestra original de la misma.

Los líquidos madres se llevaron a seco obteniéndose un

jarabe que por cromatografía en placa delgada mostró los productos de menor movilidad y trazas de 63. La mezcla se separó por columna de sílica gel grado 923 malla 100-200 (Davidson Chemical), eluyendo inicialmente con benceno y luego con mezclas de benceno: acetato de etilo de acuerdo a la técnica descrita por Loev y Sneider²³². Se aisló una fracción de R_f 0,35 (solvente 2) que por c.g.l. mostró dos picos de t_r : 9,23 y 18,51, de áreas relativas 1:2, (columna a, T_i : 275°, T_d : 300°, T_c : programada desde 150° hasta 280° a 5°/min., flujo de nitrógeno: 34 ml./min.); que por R.M.N.-¹H (Fig.55) se determinó que correspondían respectivamente al metil 3-0-bencil-4,6-0-bencilidén- α -D-manopiranosido (65) y al metil 2-0-bencil-4,6-0-bencilidén- α -D-manopiranosido (66).

En el espectro de R.M.N.-¹H (60 MHz, Cl_3CD) (Fig.55) de la mezcla de 65 y 66 se observaron las siguientes señales:

δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 10 H-aromáticos); 5,55 (s; PhCH de 65 y 66); 4,70 (s; PhCH₂O- de 65 y 66); 4,65 (:s; H-1 de 65 y 66); 4,30-4,60 (m; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 y H-6' de 65 y 66); 3,38 (s; H₃C-O- de 66); 3,30 (s; H₃C-O- de 65); 2,96 (ancha, desaparece por deuteración; OH de 65 y 66).

Estos datos concuerdan con los informados por Lipták y col.⁴⁴ para los compuestos 65 y 66.

VII.3.1.3.- Interconversión de los diastereoisómeros de metil 2,3:4,6-di-0-bencilidén- α -D-manopiranosido catalizada por tricloruro de aluminio

Las isomerizaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente en las siguientes condiciones de reacción:

A: a una solución 0,2 M de 64 en 5 ml. de cloroformo se agregaron 0,4 ml. de una solución 0,1 M de tricloruro de aluminio en éter.

Se tomaron alícuotas de 0,2 ml. a los siguientes tiempos de reacción (en hs.): 0, 3, 6, 24, 48, 72 y 96. La reacción se paró en cada caso volcando cada alícuota sobre una solución saturada de bicarbonato de sodio y extrayendo luego con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua hasta neutralidad, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La relación de isómeros de cada mezcla a los distintos tiempos de reacción se determinó por c.g.l. (columna a, T_i : 250°, T_d : 300°, T_c : programada desde 200° hasta 280° a 5°/min., flujo de nitrógeno: 30 ml./min.). En dichas condiciones el compuesto 64 mostró un t_r de 7,13 min., mientras que el isómero 63 mostró un t_r de 8,24 min.

- A': En las mismas condiciones que en A pero partiendo del isómero 63.
- B: En las mismas condiciones que en A pero usando como solvente de reacción cloroformo-éter (4:1).
- B': En las mismas condiciones que en A' pero usando como solvente de reacción cloroformo-éter (4:1).
- C: En las mismas condiciones que en A pero usando como solvente de reacción éter etílico. Al poco tiempo apareció un precipitado que se fue incrementando con el tiempo. A las 24 hs. se paró la reacción como en los casos anteriores y el precipitado se logró disolver agregando 10 ml. de cloruro de metileno. La fase orgánica se llevó a seco y se cristalizó de n-propanol obteniéndose 0,315 g (R = 85%) del isómero 63 .

Los resultados experimentales obtenidos en los casos A, A', B y B' se detallan en la tabla 55 donde se indican las áreas relativas de ambos picos (en porcentaje) en función del tiempo de reacción.

TABLA 55: Datos cinéticos de la isomerización catalizada por tri-
cloruro de aluminio de 63 y 64

Condiciones	A		A'		B		B'	
	% <u>64</u>	% <u>63</u>	% <u>64</u>	% <u>63</u>	% <u>64</u>	% <u>63</u>	% <u>64</u>	% <u>63</u>
0	100	0	0	100	100	0	0	100
3	83,8	16,2	11,9	88,1	89,2	10,8	9,2	90,8
6	77,3	22,7	18,4	81,6	77,8	22,2	14,0	86,0
24	48,7	51,3	40,0	60,0	52,4	47,6	33,0	67,0
48	44,3	55,7	42,7	57,3	41,6	58,4	41,6	58,4
72	43,2	56,8	42,7	57,3	43,3	56,7	43,3	56,7
96	43,4	56,6	42,2	57,8	41,6	58,4	41,6	58,4

VII.3.2.- BENZOILACIÓN PARCIAL DE D-MANONO-1,4-LACTONA

VII.3.2.1.- Oxidación de D-manosa (100)

VII.3.2.1.1.- Obtención de D-manono-1,4-lactona (243)

Se utilizó el método descrito por Hudson e Isbell¹⁷⁵, modificado por Nelson y Cretcher¹⁷⁶.

A una solución de 13,5 g de D-manosa en 560 ml de agua, se agregaron 43 g de benzoato de bario y 4,6 ml de bromo; mientras se agitaba con agitador magnético hasta la disolución del bromo.

La mezcla se mantuvo tres días en la oscuridad, y se filtró para eliminar el ácido benzoico formado. En el filtrado, se eliminó el exceso de bromo con una corriente de aire y se precipitó el bario con ácido sulfúrico 5 N. Se filtró por un lecho de celite y al filtrado claro se agregaron con agitación 21 g de carbonato de plomo, manteniendo la temperatura a 60°. Se filtró por lecho de celite, y el bromuro restante se precipitó con carbonato de plata, hasta reacción negativa de bromuro. Se filtró nuevamente por lecho de celite y el filtrado se extrajo tres veces con 30 ml. de cloroformo cada vez, para eliminar el ácido benzoico en exceso. La solución acuosa se evaporó a presión reducida y el jarabe obtenido se disolvió en la menor cantidad posible de agua. La solución se agitó con resina Dowex 50W (H⁺).

Se concentró a presión reducida a 60°. El jarabe obtenido, que dio reacción de Fehling negativa, se cristalizó de etanol. Se obtuvieron 5,8 g (R = 44%) de un producto que se caracterizó como la D-manono-1,4-lactona (243), que por recristalización de etanol mostró las siguientes constantes físicas:

p.f.: 150-151° (etanol) (Lit.: 151° (etanol)¹⁷⁶; 151° (etanol)¹⁷⁷)

$[\alpha]_D^{20}$: 51,0° (c 1, agua) (Lit.: 51,3° (c 1, agua)¹⁷⁶; 51,8° (c 1, agua)¹⁷⁷) .

VII.3.2.1.2.- Obtención de D-manonato de etilo (244)

Por concentración de las aguas madres de cristalización de la D-manono-1,4-lactona (243) cristalizaron 0,84 g (R = 5%) de un producto que se caracterizó como el D-manonato de etilo (244) que por recristalización de etanol mostró las siguientes constantes físicas:

p.f.: 160-162° (etanol) (Lit.: 164° (etanol)¹⁷⁷; 157-160° (etanol)¹⁷⁸).

$[\alpha]_D^{20}$: 1,0° (c 1, agua) (Lit.: 0° (c 1, agua)¹⁷⁷; -1° (c 1, agua)¹⁷⁸).

VII.3.2.2.- Benzoilación de D-manono-1,4-lactona (243). Obtención de 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (245).

A una solución de 1,0 g (5,62 mmoles) de D-manono-1,4-lactona (243) en 5,0 ml. de piridina anhidra a 0° se agregaron lentamente 4,5 ml. (38,4 mmoles) de cloruro de benzoilo. La mezcla se agitó durante 2 hs. a temperatura ambiente, se volcó sobre 100 ml. de agua-hielo y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 60 ml.). La fase orgánica se lavó sucesivamente con solución saturada de bicarbonato de sodio y luego con agua hasta neutralidad; se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó.

El jarabe obtenido mostraba por cromatografía en placa delgada un producto principal de R_f 0,70 (solvente 2), ácido benzoico y anhídrido benzoico. Se purificó por disolución en etanol caliente y posterior enfriamiento, obteniéndose 3,0 g (R = 89%) de un jarabe que se caracterizó como 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-

manono-1,4-lactona (245). Por sucesivas purificaciones de etanol mostró las siguientes constantes físicas:

$[\alpha]_D^{20}$: $-99,0^\circ$ (c 1, cloroformo)

I.R. (Fig.64), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 1800 (tens. C=O de 1,4-lactona);
1720 (tens. C=O de benzoilo).

R.M.N.- ^1H (100,1 MHz; Cl_3CD) (Fig.65), δ (ppm): 8,2-7,2 (m; 20 H-aromáticos); 6,28 (dd; $J_{2,3}$ 5,0 Hz, $J_{3,4}$ 3,5 Hz; H-3); 6,17 (d; $J_{2,3}$ 5,0 Hz; H-2); 5,92 (o; $J_{4,5}$ 9,0 Hz, $J_{5,6}$ 3,0 Hz, $J_{5,6'}$ 5,0 Hz; H-5); 5,28 (dd; $J_{3,4}$ 3,5 Hz, $J_{4,5}$ 9,0 Hz; H-4); 5,08 (dd; $J_{5,6}$ 3,0 Hz, $J_{6,6'}$ 14,0 Hz; H-6); 4,71 (dd; $J_{5,6'}$ 5,0 Hz, $J_{6,6'}$ 14,0 Hz; H-6').

R.M.N.- ^{13}C T.D. (25,2 MHz; Cl_3CD) (Fig.66), δ (ppm): 168,8 (C=O de 1,4-lactona); 165,7 y 164,5 (C=O de benzoi-
los); 133,4-128,8 (C-aromáticos); 75,3 (C-4); 69,3* (C-2); 68,5* (C-3); 67,9 (C-5); 62,6 (C-6).

* Dichas asignaciones pueden intercambiarse.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{O}_{10}$	%C: 68,68; %H: 4,39
Encontrado	%C: 68,55; %H: 4,40

VII.3.2.3.- Benzoilación de D-manonato de etilo (244). Obtención de 2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-manonato de etilo (246)

A una solución de 0,1 g de D-manonato de etilo (244) en 0,5 ml. de piridina anhidra a 0° se agregaron lentamente 0,42 ml. de cloruro de benzoilo. La mezcla se agitó durante 2 hs. a temperatura ambiente, se volcó sobre 15 ml. de agua-hielo y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 10 ml.). La fase orgánica se lavó sucesivamente con solución saturada de bicarbonato de sodio y

luego con agua hasta neutralidad; se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó.

El jarabe obtenido mostraba por cromatografía en placa delgada un producto principal de R_f 0,78 (solvente 2), ácido benzoico y anhídrido benzoico. Se purificó por cristalización de etanol, obteniéndose 0,26 g ($R = 79\%$) de un producto que se caracterizó como 2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-manonato de etilo (246). Por recristalización del mismo solvente mostró las siguientes constantes físicas:

p.f.: 137-139° (etanol)

$[\alpha]_D^{20}$: 29,8° (c 1, cloroformo)

I.R. (Fig.69), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 1720 (tens. C=O de benzoilo y de éster etílico).

R.M.N.- ^1H (100,1 MHz; Cl_3CD) (Fig.70), δ (ppm.): 8,2-7,3 (m; 25 H-aromáticos); 6,43-6,19 (m; H-3 y H-4); 5,94 (m; H-5); 5,60 (d; $J_{2,3}$ 6 Hz; H-2); 4,90 (dd; $J_{5,6}$ 3,5 Hz, $J_{6,6'}$ 12,0 Hz; H-6); 4,56 (dd; $J_{5,6}$ 5,5 Hz, $J_{6,6'}$ 12,0 Hz; H-6'); 4,3-4,0 (m; $\text{O}-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_3$); 1,1 (t; $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-$).

R.M.N.- ^{13}C T.D. (25,2 MHz; Cl_3CD) (Fig.71), δ (ppm): 166,9, 165,8, 165,1, 164,9 y 164,8 (C=O de éster etílico y de benzoilos); 133,8-128,3 (C-aromáticos); 70,7 (C-2); 69,6 y 69,4 (C-3, C-4 y C-5); 62,6 (C-6); 62,3 ($-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 13,8 ($\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{O}-$).

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{43}\text{O}_{12}\text{H}_{36}$	%C: 69,35; %H: 4,84
Encontrado	%C: 69,28; %H: 4,98

VII.3.2.4.- Benzoilación parcial de D-manono-1,4-lactona (243)

VII.3.2.4.1.- Obtención de 2,5,6-tri-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (247)

A una solución de 1,0 g (5,62 mmoles) de D-manono-1,4-lactona (243) en 7,5 ml. de piridina anhidra a 0° se agregaron lentamente 2,5 ml. (21,3 mmoles) de cloruro de benzoilo. La mezcla se agitó durante 2 hs. a temperatura ambiente, se volcó sobre 100 ml. de agua-hielo y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 60 ml.). La fase orgánica se trató como en anteriores benzoilaciones.

El jarabe obtenido mostraba por cromatografía en placa delgada un producto principal de R_f 0,50 (solvente 2), junto con dos minoritarios de R_f 0,70 y R_f 0,0.

La mezcla (3,0 g) se separó por columna de sílica gel H (Merck) (25 cm x 5 cm), utilizando inicialmente cloroformo: metanol (99:1) como eluyente. Se aisló una primera fracción de R_f 0,70 (solvente 2) que se caracterizó como la 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (245) (0,83 g ; R = 25%) anteriormente descripta.

La segunda fracción (R_f 0,50 (solvente 2)) se pudo cristalizar de benceno o de metanol obteniéndose 1,65 g (R = 60%) de un producto que se caracterizó como la 2,5,6-tri-O-benzoil-D-manono-1,4-lactona (247); que por recristalización de benceno o de metanol respectivamente mostró las siguientes constantes físicas:

p.f.: 88-90° (benceno); 136-138° (metanol).

$[\alpha]_D^{20}$: -20,0° (c 1, cloroformo)

c.g.l. del O-trimetilsilil derivado: t_r : 5,16 min. (columna c, T_i : 280°, T_d : 280°, T_c : programada desde 230° hasta 280° a 10°/min., flujo de nitrógeno: 28 ml./min.).

I.R. (Fig.74), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 3400 (tens. OH); 1820 (tens. $\text{C}=\text{O}$ de 1,4-lactona); 1730 (tens. $\text{C}=\text{O}$ de benzoilo).

R.M.N.- ^1H (100,1 MHz; Cl_3CD) (Fig.75), δ (ppm): 8,2-7,3 (m; 15 H-aromáticos); 5,76 (m; H-5); 5,74 (d; $J_{2,3}$ 4,0 Hz; H-2); 5,1-4,6 (m complejo; H-3, H-4, H-6 y H-6'); 3,80 (ancha, desaparece por deuteración; OH).

R.M.N.- ^1H (100,1 MHz; $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) (Fig.76), δ (ppm): 8,2-7,3 (m; 15 H-aromáticos); 6,59 (d; $J_{2,3}$ 4,5 Hz; H-2); 6,47 (m; $J_{4,5}$ 9,0 Hz, $J_{5,6}$ 3,0 Hz, $J_{5,6}$ 4,5 Hz; H-5); 5,63 (dd; $J_{3,4}$ 3,5 Hz, $J_{4,5}$ 9,0 Hz; H-4); 5,49 (m; H-3 y H-6); 4,96 (dd; $J_{5,6'}$ 4,5 Hz, $J_{6,6'}$ 12 Hz; H-6').

R.M.N.- ^1H (100,1 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) (Fig.77), δ (ppm): 8,2-7,3 (m; 15 H-aromáticos); 6,32 (d; $J_{\text{OH},3}$ 4 Hz; OH); 6,04 (d; $J_{2,3}$ 4,5 Hz; H-2); 5,70 (m; H-5); 5,25 (dd; $J_{3,4}$ 3,5 Hz, $J_{4,5}$ 8,0 Hz; H-4); 4,98 (dd; $J_{5,6}$ 2 Hz, $J_{6,6'}$ 12 Hz; H-6); 4,78 (m; $J_{2,3}$ 4,5 Hz, $J_{3,4}$ 3,5 Hz, $J_{\text{HO},3}$ 4 Hz; H-3); 4,57 (dd; $J_{5,6'}$ 5,0 Hz, $J_{6,6'}$ 12,0 Hz; H-6').

R.M.N.- ^1H (100,1 MHz; $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) (Fig.78): El espectro po see las mismas señales que el anterior salvo las sigüientes modificaciones: a.- desaparece la señal de δ (ppm): 6,32 correspondiente al HO. b.- se simplifica la señal a δ (ppm): 4,78 correspondiente al H-3 tranformándose en un doble doblete con $J_{2,3}$ 4,5 Hz y $J_{3,4}$ 3,5 Hz.

R.M.N.- ^{13}C T.D. (20,0 MHz; Cl_3CD), δ (ppm): 133,8-128,0 (C-aromáticos); 77,1 (C-4); 70,8 (C-2); 68,5* (C-3); 68,2* (C-5); 62,7 (C-6). En las condiciones en que fue corrido el espectro no se observaron las señales correspondientes a los carbonilos.

* Dichas asignaciones pueden intercambiarse.

El jarabe obtenido mostraba por cromatografía en placa delgada un producto principal de R_f 0,40 (solvente 2). El producto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel H (Merck) (20 cm x 1,5 cm), utilizando cloroformo: acetato de etilo (98:2) como eluyente. Se aislaron 0,150 g (R = 86%) de un jarabe homogéneo e incoloro, cromatográficamente puro que se caracterizó como la 3,5,6-tri-0-benzoil-2-0-metil-D-manono-1,4-lactona (263) que no pudo cristalizarse y mostró las siguientes constantes físicas:

$[\alpha]_D^{20}$: -97,8° (c 1, cloroformo)

I.R. (Fig.83), $\nu_{\text{máx.}}^{\text{film}}$ (cm^{-1}): 1800 (tens. C=O de 1,4-lactona); 1720 (tens. C=O de benzoilo).

R.M.N.- ^1H (100,1 MHz; Cl_3CD) (Fig.84), δ (ppm): 8,2-7,2 (m; 15 H-aromáticos); 6,19 (dd; $J_{2,3}$ 5,0 Hz, $J_{3,4}$ 3,5 Hz; H-3); 5,80 (o; $J_{4,5}$ 9,0 Hz, $J_{5,6}$ 3,0 Hz, $J_{5,6'}$ 5,0 Hz; H-5); 5,05 (dd; $J_{3,4}$ 3,5 Hz, $J_{4,5}$ 9,0 Hz; H-4); 5,00 (dd; $J_{5,6}$ 3,0 Hz, $J_{6,6'}$ 13,0 Hz; H-6); 4,67 (dd; $J_{5,6'}$ 5,0 Hz, $J_{6,6'}$ 13,0 Hz; H-6'); 4,35 (d; $J_{2,3}$ 5,0 Hz; H-2); 3,60 (s; $\text{H}_3\text{C-O-}$).

R.M.N.- ^{13}C T.D. (25,2 MHz; Cl_3CD) (Fig.85), δ (ppm): 170,9 (C=O de 1,4-lactona); 165,7, 164,8 y 164,6 (C=O de benzoilos); 133,5-128,3 (C-aromáticos); 77,3 (C-2); 75,0 (C-4); 68,5 (C-3); 68,1 (C-5); 62,7 (C-6); 59,8 ($\text{CH}_3\text{-O-}$).

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_9$	%C: 66,66; %H: 4,79
Encontrado	%C: 66,85; %H: 5,07

VII.3.2.6.- Reducción de 3,5,6-tri-O-benzoil-2-O-metil-D-manono-1,4-lactona (263)

Una solución de 0,070 g (0,14 mmoles) de 3,5,6-tri-O-benzoil-2-O-metil-D-manono-1,4-lactona (263) en 1 ml. de T.H.F., se agregó gota a gota desde una ampolla de decantación a 0,35 ml. de una solución 2 M de disiamilborano (0,070 mmoles).

Después de agitar durante 20 hs. a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se enfrió a 0°, se agregó agua (0,5 ml.) y se mantuvo durante 1 h con agitación. Se adicionaron luego 0,5 ml. de peróxido de hidrógeno 30%, ajustando el pH entre 7 y 8 con hidróxido de sodio 3 N; y se agitó 1 h más a temperatura ambiente.

La solución se concentró para eliminar el T.H.F. y se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó.

El jarabe obtenido (0,065 g) mostraba por cromatografía en placa delgada un producto principal de R_f 0,30 (solvente 3); 0,25 (solvente 2) y la desaparición de la mancha correspondiente al reactivo de partida: R_f 0,40 (solvente 2). El producto sin purificar se utilizó en el paso siguiente.

VII.3.2.7.- Obtención de 2-O-metil-D-manosa (81)

Una solución de 0,065 g del jarabe obtenido anteriormente en 2 ml. de cloroformo se agitó a 0° con 2 ml. de una solución 0,5 N de metóxido de sodio en metanol. El curso de la reacción se siguió por cromatografía en placa delgada (solvente 3) hasta de desaparición total del producto de partida (1 h). Se agregaron 10 ml. de agua y se separó la fase clorofórmica que se extrajo con agua (3 x 5 ml.). Los extractos acuosos se juntaron y se descationizó con resina Dowex 50W (H^+), se filtró y se evaporó dando un jarabe que cristalizó muy lentamente de etanol obteniéndose 13 mg

(R = 48% a partir de 3,5,6-tri-O-benzoil-2-O-metil-D-manono-1,4-lactona (263), 29% a partir de D-manono-1,4-lactona (243)) de 2-O-metil-D-manosa (81); de características cromatográficas idénticas a una muestra auténtica (R_f 0,42, solvente 6) que por recristalización de etanol mostró las siguientes constantes físicas:

p.f. y p.f. mezcla : 135-137° (etanol) (Lit.: 136-137°⁶³, 135-137°⁷⁰, 137°⁶⁵, 138-139°⁷³).

$[\alpha]_D^{20}$: 8,8° → 5,0° (24 hs) (c 2, agua) (Lit.: 7° → 4,5° (24 hs) (c 2,88, agua)⁶³; 4,5° → 2,6° (23 hs) (c 7, agua)⁷⁰; 15° → 5° (24 hs) (c 1,3, agua)⁶⁵; 6,6° → 4,8° (24 hs) (c 1,1, agua)⁷³

VII.3.3.- SINTESIS DE 5-O-METIL-D-GALACTOFURANOSA A PARTIR DE D-GALACTONO-1,4-LACTONA

VII.3.3.1.- Obtención de 2,3,5-tri-0-acetil-6-0-tritil-D-galactono-1,4-lactona (272)

Se aplicó la técnica descrita por Barker¹⁴⁰ que es una modificación de los métodos descritos por Wolfrom y col.^{119,141} y que es similar a la de Zinner y col.¹⁴².

A una solución de 4,86 g (27,3 mmoles) de D-galactono-1,4-lactona (271) en 30 ml. de piridina anhidra a temperatura ambiente se agregaron 8,37 g (30,0 mmoles) de cloruro de tritilo, se agitó hasta disolución total y se dejó reposar 48 hs a temperatura ambiente.

Luego se agregaron 45 ml. más de piridina anhidra y se enfrió la solución a 0°, adicionándose lentamente 45 ml. de anhídrido acético recién destilado. Se agitó unos minutos y después de 8 hs a temperatura ambiente se volcó sobre 600 ml. de agua-hielo. Se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con solución saturada de sulfato ácido de sodio, solución saturada de bicarbonato de sodio y agua; finalmente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó.

El jarabe obtenido mostraba por cromatografía en placa delgada un producto principal de R_f 0,45 (solvente 3), otro minoritario de R_f 0,48 (solvente 3) y trazas de trifenilmetanol. Se purificó por precipitación de etanol obteniéndose 9,8 g de un producto cromatográficamente homogéneo (R_f 0,45; solvente 3); de los alcoholes madres se obtuvieron 1,4 g más. El rendimiento total fue del 75% (11,2 g) de un producto que se caracterizó como la 2,3,5-tri-0-acetil-6-0-tritil-D-galactono-1,4-lactona (272); que por sucesivas purificaciones de etanol dio un sólido amorfo que mostró las siguientes constantes físicas:

$[\alpha]_D^{20}$: $-38,7^\circ$ (c 1, cloroformo)

I.R. (Fig.89), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 1810 (tens. $\text{C}=\text{O}$ de 1,4-lactona);
1750 (tens. $\text{C}=\text{O}$ de acetilo); 770,750 y 710 (def. de
C-H aromático).

R.M.N.- ^1H (100,1 MHz; Cl_3CD) (Fig.90), δ (ppm): 7,5-7,2 (m;
15 H-aromáticos); 5,57 (d; $J_{2,3}$ 6,5 Hz; H-2); 5,37
(t; $J_{2,3}$ 6,5 Hz, $J_{3,4}$ 6,5 Hz; H-3); 5,14 (td; $J_{4,5}$
2,5 Hz, $J_{5,6}$ 6,0 Hz, $J_{5,6'}$ 6,0 Hz; H-5); 4,67 (dd;
 $J_{3,4}$ 6,5 Hz, $J_{4,5}$ 2,5 Hz; H-4); 3,45 (dd; $J_{5,6}$ 6,0 Hz,
 $J_{6,6'}$ 10 Hz; H-6); 3,28 (dd; $J_{5,6}$ 6,0 Hz, $J_{6,6'}$ 10
Hz; H-6'); 2,13 (s; $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}$); 2,10 (s; $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}$); 2,08
(s; $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}$).

R.M.N.- ^{13}C T.D. (25,2 MHz; Cl_3CD) (Fig.91), δ (ppm): 169,4,
169,3 y 169,0 ($\text{C}=\text{O}$ de acetilos); 168,0 ($\text{C}=\text{O}$ de 1,4-
lactona); 143,1 (C-1 Ph); 128,3-127,1 (C-aromáticos);
87,2 (O-C Ph_3); 77,3 (C-4); 72,1 (C-2 y C-3); 69,4
(C-5); 61,2 (C-6); 20,6, 20,4 y 20,2 (CH_3-CO).

Para el microanálisis una muestra se purificó en las si-
guientes condiciones: el producto crudo de reacción se pasó por
columna de sílica gel H (Merck), utilizando benceno-acetato de
etilo (95:5) como eluyente. Se aisló una fracción de R_f 0,45
(solvente 3) que se precipitó de etanol obteniéndose la 2,3,5-
tri-O-acetil-6-O-tritil-D-galactono-1,4-lactona (272) pura.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{O}_9$	%C: 68,12; %H: 5,53
Encontrado	%C: 68,15; %H: 5,63

VII.3.3.2.- Obtención de 2,5-di-0-acetil-3-desoxi-6-0-tritil-D-treo-hex-2-enono-1,4-lactona (275)

Se repitió la tritilación y acetilación anteriormente descripta partiendo de 1 g de D-galactono-1,4-lactona (271). Se varió únicamente el tiempo de acetilación de 8 a 48 hs.

El jarabe obtenido mostró por cromatografía en placa delgada además del producto mayoritario, anteriormente descripto (272) de R_f 0,45 (solvente 3), una leve intensificación de la mancha de R_f 0,48 (solvente 3).

La mezcla (3,0 g) se separó por columna de sílica gel H (Merck) (25 cm x 5 cm), utilizando benceno:acetato de etilo (95:5) como eluyente. Se aisló la fracción de R_f 0,48 (solvente 3) que se cristalizó de etanol, obteniéndose 0,250 g (R = 9,1%) de un producto que se caracterizó como la 2,5-di-0-acetil-3-desoxi-6-0-tritil-D-treo-hex-2-enono-1,4-lactona (275); que por recristalización del mismo solvente mostró las siguientes constantes físicas:

p.f.: 135-137° (etanol)

$[\alpha]_D^{20}$: -8,1° (c 1, cloroformo)

I.R. (Fig.93), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 1780 (tens. C=O de 1,4-lactona- α,β -insaturada); 1740 (tens. C=O de acetilo); 760 y 700 (def. de C-H aromáticos).

R.M.N.- ^1H (100,1 MHz; Cl_3CD) (Fig.94), δ (ppm): 7,6-7,2 (m; 15 H-aromáticos); 7,02 (d; $J_{3,4}$ 2 Hz; H-3); 5,42 (dd; $J_{3,4}$ 2 Hz, $J_{4,5}$ 3 Hz; H-4); 5,12 (o; $J_{4,5}$ 3Hz, $J_{5,6}$ 7 Hz, $J_{5,6}$ 9 Hz; H-5); 3,50 (dd; $J_{5,6}$ 7 Hz, $J_{6,6'}$ 11 Hz; H-6); 3,32 (dd; $J_{5,6'}$ 9 Hz, $J_{6,6'}$ 11 Hz; H-6'); 2,28 (s; $\text{H}_3\text{C-CO}$); 2,18 (s; $\text{H}_3\text{C-CO}$).

R.M.N.- ^{13}C T.D. (25,2 MHz; Cl_3CD) (Fig.95), δ (ppm): 169,7

(C=O de acetilo); 166,5 y 166,0 (C=O de acetilo y C=O de 1,4-lactona- α,β -insaturada); 143,1 (C-1 Ph); 138,4 (C-2); 130,5 (C-3); 128,3-127,1 (C-aromáticos); 87,1 (-O-C Ph_3); 77,6 (C-4); 70,9 (C-5); 62,0 (C-6); 20,6 (CH_3 -CO).

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{O}_7$	%C: 71,59; %H: 5,39
Encontrado	%C: 71,58; %H: 5,56

VII.3.3.3.- Destritilación de 2,3,5-tri-0-acetil-6-0-tritil-D-galactono-1,4-lactona (272) . Obtención de 2,3,6-tri-0-acetil-D-galactono-1,4-lactona (278)

Se aplicó la técnica descrita por Dox y col.¹²²

A una solución de 0,55 g (1 mmol) de 2,3,5-tri-0-acetil-6-0-tritil-D-galactono-1,4-lactona (272) en 40 ml. de cloruro de metileno anhidro se agregaron 0,12 ml. (1mmol) de trifluoruro de boro-eterato y 0,4 ml. de metanol y se dejó en recipiente cerrado a temperatura ambiente. La reacción se siguió por cromatografía en placa delgada (solvente 3) hasta desaparición del producto de partida (1 h). Luego se agregó agua (3 x 3 ml.), se separó la fase orgánica la cual se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó.

El jarabe obtenido mostraba por cromatografía en placa delgada un producto principal de R_f 0,40 (solvente 5), R_f 0,05 (solvente 3) y trifenilmetanol. Se purificó lavando con ciclohexano a ebullición, obteniéndose 0,26 g (R = 85%) de un jarabe que se caracterizó como la 2,3,6-tri-0-acetil-D-galactono-1,4-lactona (278); que por sucesivas purificaciones de metanol:agua (1:1) mostró las siguientes constantes físicas:

$[\alpha]_D^{20}$: -28,7° (c 1, cloroformo)

I.R. (Fig.97), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 3450 (tens. OH); 1800 (tens. C=O de 1,4-lactona); 1750 (tens. C=O de acetilo).

R.M.N.- ^1H (100,1 MHz; Cl_3CD) (Fig.98), δ (ppm): 5,68 (d; $J_{2,3}$ 6 Hz; H-2); 5,38 (t; $J_{2,3}$ 6Hz, $J_{3,4}$ 6 Hz; H-3); 4,40 (m; H-4); 4,20 (m; H-6 y H-6'); 3,80 (m; H-5); 3,40 (ancha, desaparece por deuteración; OH); 2,20 (s; $\text{H}_3\text{C-CO}$); 2,16 (s; $\text{H}_3\text{C-CO}$); 2,14 (s; $\text{H}_3\text{C-CO}$).

R.M.N.- ^{13}C (25,2 MHz; Cl_3CD) (Fig.99), δ (ppm): 171,0, 170,1 y 169,6 (C=O de acetilo); 168,6 (C=O de 1,4-lactona); 79,2 (C-4); 72,4 y 72,1 (C-2 y C-3); 67,6 (C-5); 64,3 (C-6); 20,8, 20,6 y 20,4 ($\text{CH}_3\text{-CO}$).

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_9$	%C: 47,37; %H: 5,30
Encontrado	%C: 47,41; %H: 5,55

VII.3.3.4.- Metilación de la 2,3,6-tri-0-acetil-D-galactono-1,4-lactona (278). Obtención de 2,3,6-tri-0-acetil-5-0-metil-D-galactono-1,4-lactona (279)

Se aplicó la técnica descripta por Mastronardi y col.⁷⁵.

A una solución de 0,90 g de 2,3,6-tri-0-acetil-D-galactono-1,4-lactona (278) en 4,0 ml. de cloruro de metileno anhidro a -5° se agregaron 0,04 ml. de trifluoruro de boro-eterato. Luego se adicionó gota a gota y con agitación continua una solución de diazometano en cloruro de metileno hasta persistencia de la coloración amarilla. Después de 30 min. a -5° , se filtró el sólido blanco de polimetileno formado en la reacción. El filtrado se lavó sucesivamente con solución saturada de bicarbonato de sodio y luego con agua hasta neutralidad; se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó.

El jarabe obtenido (0,9 g) mostraba por cromatografía

en placa delgada un producto principal de R_f 0,25 (solvente 3).

Se purificó por columna de sílica gel H (Merck) (15 cm x 3,5 cm), utilizando benceno:acetato de etilo (8:2) como eluyente. Se aislaron 0,79 g (R = 83,9%) de un jarabe, cromatográficamente homogéneo (R_f 0,25, solvente 3 ; R_f 0,50, solvente 9) que se caracterizó como la 2,3,6-tri-O-acetil-5-O-metil-D-galactono-1,4-lactona (279). Por sucesivas purificaciones de n-propanol mostró las siguientes constantes físicas:

$$[\alpha]_D^{20} : -38,0^\circ \text{ (c 1, cloroformo)}$$

c.g.l.: t_R : 13,77 min. (columna a, T_i : 200°, T_d : 200°, T_c : programada desde 100° hasta 200° a 5°/min., flujo de nitrógeno 20 ml./min.)

I.R. (Fig.101), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 1800 (tens. C=O de 1,4-lactona); 1750 (tens. C=O de acetilo).

R.M.N.- ^1H (200 MHz; Cl_3CD) (Fig.102), δ (ppm): 5,70-5,59 (m; H-2 y H-3); 4,45 (dd; $J_{3,4}$ 5,9 Hz, $J_{4,5}$ 2,8 Hz; H-4); 4,36 (dd; $J_{5,6}$ 5,5 Hz; $J_{6,6'}$ 11,6 Hz; H-6); 4,19 (dd; $J_{5,6'}$ 6,4 Hz, $J_{6,6'}$ 11,6 Hz; H-6'); 3,63 (o; $J_{4,5}$ 2,8 Hz, $J_{5,6}$ 5,5 Hz, $J_{5,6'}$ 6,4 Hz; H-5); 3,55 (s; $\text{H}_3\text{C-O-}$); 2,19 (s; $\text{H}_3\text{C-CO}$); 2,13 (s; $\text{H}_3\text{C-CO}$); 2,10 (s; $\text{H}_3\text{C-CO}$).

R.M.N.- ^{13}C T.D. (25,2 MHz; Cl_3CD) (Fig.103), δ (ppm): 170,4, 170,0 y 169,5 (C=O de acetilo); 168,3 (C=O de 1,4-lactona); 79,2 (C-4); 76,7 (C-5); 72,8 y 72,0 (C-2 y C-3); 61,8 (C-6); 59,4 ($\text{CH}_3\text{-O-}$); 20,7, 20,6 y 20,4 ($\text{CH}_3\text{-CO}$).

E.M. (Tabla 36), m/z (%): 287 (4,0); 259 (4,1); 245 (2,2); 243 (6,7); 201 (2,2); 185 (13,6); 145 (9,0); 143 (17,5); 142 (8,6); 141 (1,3); 117 (84,2);

$[\alpha]_D^{20}$: $-20,9^\circ$ (c 1, cloroformo)

I.R. (Fig.107), $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 3400 (tens. OH); 1740 (tens. C=O de acetilo).

R.M.N.- ^1H (100,1 MHz; Cl_3CD) (Fig.108), δ (ppm): 5,48-5,02 (m; H-1, H-2 y H-3); 4,38-4,03 (m; H-4, H-6 y H-6'); 3,69 (s; $\text{H}_3\text{C-O-}$); 3,58 (s; $\text{H}_3\text{C-O-}$); 3,45 (m; H-5); 2,18-2,02 (varios singuletes superpuestos; 3 $\text{H}_3\text{C-CO}$).

R.M.N.- ^{13}C (25,2 MHz; Cl_3CD) (Fig.109), δ (ppm): 170,7, 170,5, 170,3, 170,1 y 169,9 (C=O de acetilo); 100,3 (C-1 β); 95,0 (C-1 α); 82,3 (C-2 β); 81,5 (C-4 α y C-4 β); 77,9, 77,8, 77,4, 76,8 y 76,6 (C-2 α , C-3 α , C-3 β , C-5 α y C-5 β); 63,1 y 62,8 (C-6 α y C-6 β); 59,8 y 59,4 ($\text{CH}_3\text{-O}\alpha$ y $\text{CH}_3\text{-O}\beta$); 20,8 y 20,6 ($\text{CH}_3\text{-CO}$).

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_9$	%C: 48,75; %H: 6,29
Encontrado	%C: 48,98; %H: 6,56

VII.3.3.6.- Desacetilación de 2,3,6-tri-O-acetil-5-O-metil-D-galactofuranosa (282). Obtención de 5-O-metil-D-galactofuranosa (137)

Una solución de 0,10 g de 2,3,6-tri-O-acetil-5-O-metil-D-galactofuranosa (282) en 2,5 ml. de cloroformo se agitó a 0° con 2,5 ml. de una solución 0,5 N de metóxido de sodio en metanol. El curso de la reacción se siguió por cromatografía en placa delgada (solvente 4) hasta desaparición total del producto de partida (1 h). Se agregaron 5 ml. de agua y se separó la fase clorofórmica que se volvió a extraer con agua (3 x 5 ml.). Los extractos acuosos se juntaron y se descationizaron con resina Dowex 50W (H^+), se filtró y se evaporó.

El jarabe obtenido (0,06 g) mostraba por cromatografía en placa delgada un producto principal de R_f : 0,30 (solvente 6). Se purificó por columna de sílica gel H (Merck) (15 cm x 1,0 cm), utilizando cloroformo:metanol (8:2) como eluyente. Se obtuvo un jarabe homogéneo e incoloro (R_f : 0,30, solvente 6) que cristalizó de n-propanol obteniéndose 0,04 g (R = 66%) de un producto que se caracterizó como la 5-O-metil-D-galactofuranosa (137); que por recristalización de n-propanol mostró las siguientes constantes físicas:

p.f.: 135-137° (n-propanol)

$[\alpha]_D^{20}$: -15,7° (c 0,5, agua)

La cromatografía en papel dio R_g (respecto a la 3-O-metil-D-glucosa): 1,19 (solvente 7), reactivos de revelado a y b.

R.M.N.- ^1H (100,1 MHz; D_2O) (Fig. 111), δ (ppm): 5,29 (d; $J_{1,2}$ 3,5 Hz; H-1 α); 5,23 (d; $J_{1,2}$ 2,0 Hz; H-1 β); 4,2-3,6 (m; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 y H-6' de ambos anómeros); 3,50 (s; $\text{H}_3\text{C}-0\alpha$ y β).

R.M.N.- ^{13}C T.D. (25,2 MHz; H_2O) (Fig. 112), δ (-ppm): 101,7 (C-1 β); 95,9 (C-1 α); 83,5 (C-5 α); 82,3 y 81,5 (C-2 β , C-4 β y C-5 β); 80,9 (C-4 α); 77,2 (C-2 α); 76,9 (C-3 β); 75,4 (C-3 α); 60,9 (C-6 β); 60,5 (C-6 α); 59,4 ($\text{CH}_3-0\alpha$ y $\text{CH}_3-0\beta$).

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_6$
Encontrado

%C: 43,30; %H: 7,27

%C: 43,37; %H: 7,23

VII.3.3.7.- Obtención de hexa-0-acetil-galactitol (289)a.- Demetilación con tricloruro de boro

Se siguió la técnica descripta por Bonner y col.²³³.

Se suspendieron 5 mg de 5-0-metil-D-galactofuranosa (137) en 2 ml de diclorometano, se enfrió en baño de hielo seco-acetona y se agregaron 2 g de tricloruro de boro previamente enfriado. La mezcla se mantuvo a esta temperatura durante 30 min. y se dejó luego que alcanzara lentamente la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente y el tricloruro de boro por evaporación a 35°. El residuo se trató con metanol (3 x 3 ml.), llevándose a seco cada vez, y el jarabe obtenido se utilizó en el paso siguiente.

b.- Reducción con borohidruro de sodio

El producto de la demetilación se redujo en solución acuosa con 30 mg de borohidruro de sodio a temperatura ambiente, durante 16 hs. Luego se acidificó con ácido acético para destruir el exceso de reductor, se descationizó con resina Amberlite IR-120 (H⁺) y se concentró.

El residuo se tomó con metanol y se evaporó repetidas veces, para eliminar el ácido bórico, quedando finalmente un jarabe que se acetiló según se indica más abajo.

c.- Acetilación.

El jarabe obtenido por reducción con borohidruro de sodio se trató con 1 ml. de una mezcla de anhídrido acético:piridina (1:1) durante 4 h a 100°. La solución se evaporó repetidamente con agregado de tolueno para eliminar la piridina. Se extrajo con cloruro de metileno y se llevó a sequedad quedando un jarabe que por c.g.l. (columna d, T_i: 250°, T_d: 250°, T_c: 175°, flujo de nitrógeno: 25 ml./min.) mostró un único pico en la zona de los hexitoles peracetilados de t_r: 18,45 min.; coincidente con el de una muestra auténtica de hexa-0-acetil-galactitol (289), cromatografiada en las mismas condiciones.

VII.4.- R.M.N.-¹³C DE ALDONOLACTONAS Y DESOXIHEXOSAS

VII.4.1.- R.M.N.-¹³C DE ALDONOLACTONAS

A partir de L-ramnono-1,5-lactona (218) se obtuvo 2,3,4-tri-0-benzoil-L-ramnono-1,5-lactona (295)¹⁵⁷ y las siguientes desoxialdonolactonas benzoiladas: 2,4-di-0-benzoil-3,6-didesoxi-L-arabino-hexono-1,5-lactona (234)⁹, 2,5-di-0-benzoil-3,6-didesoxi-L-arabino-hexono-1,4-lactona (296)¹⁰ y 2,4-di-0-benzoil-3,6-didesoxi-L-eritro-hex-2-enono-1,5-lactona (233)⁹.

A partir de L-ramnono-1,4-lactona (4) tal como se describió⁵, se sintetizaron: 2-0-benzoil-3,5,6-tridesoxi-DL-treo-hexono-1,4-lactona (7); 2,3,5-tri-0-benzoil-L-ramnono-1,4-lactona (5) y 2-0-benzoil-3,5,6-tridesoxi-DL-glícero-hex-2-enono-1,4-lactona (241).

A continuación se detallan los datos experimentales de los espectros de R.M.N.-¹³C de cada una de las lactonas antes mencionadas²¹⁹.

VII.4.1.1.- 1,5-aldonolactonas

VII.4.1.1.1.- 2,4-di-0-benzoil-3,6-didesoxi-L-arabino-hexono-1,5-lactona (234)

R.M.N.-¹³C T.D. (25,2 MHz; Cl₃CD) (Fig.113), δ (ppm): 167,6 (C=O de 1,5-lactona); 165,1 (C=O de benzoilo); 133,5-128,3 (C-aromáticos); 76,6 (C-5); 70,3 (C-4); 64,8 (C-2); 30,1 (C-3); 19,1 (C-6).

VII.4.1.1.2.- 2,3,4-tri-O-benzoil-L-ramnono-1,5-lactona (295)

R.M.N.-¹³C T.D. (25,2 MHz; Cl₃CD) (Fig.115), δ (ppm): 165,5
 (C=O de 1,5-lactona); 164,9 y 164,7 (C=O de benzoilo);
 134,4-128,0 (C-aromáticos); 74,8 (C-4); 74,2 (C-5);
 71,8 (C-3); 67,5 (C-2); 19,1 (C-6).

VII.4.1.2.- 1,4-aldonolactonasVII.4.1.2.1.- 2,3,5-tri-O-benzoil-L-ramnono-1,4-lactona (5)

R.M.N.-¹³C T.D. (25,2 MHz; Cl₃CD) (Fig.118), δ (ppm): 169,5
 (C=O de 1,4-lactona); 164,8, 164,7 y 164,6 (C=O de
 benzoilo); 133,7-127,8 (C-aromáticos); 79,9 (C-4);
 69,6 y 68,8 (C-2 y C-3); 67,3 (C-5); 17,5 (C-6).

VII.4.1.2.2.- 2,5-di-O-benzoil-3,6-didesoxi-L-arabino-hexono-1,4-lactona (296)

R.M.N.-¹³C T.D. (25,2 MHz; Cl₃CD) (Fig. 121), δ (ppm): 171,5
 (C=O de 1,4-lactona); 165,8 y 165,6 (C=O de benzoilo);
 135,3-128,5 (C-aromáticos); 77,6 (C-4); 70,6 (C-5);
 68,6 (C-2); 30,8 (C-3); 15,3 (C-6).

VII.4.1.2.3.- 2-O-benzoil-3,5,6-tridesoxi-DL-treo-hexono-1,4-lactona (7)

R.M.N.-¹³C T.D. (20,0 MHz; Cl₃CD) (Fig.123), δ (ppm): 172,0
 (C=O de 1,4-lactona); 165,0 (C=O de benzoilo); 133,3-
 128,2 (C-aromáticos); 78,0 (C-4); 69,0 (C-2); 34,3
 (C-3); 28,1 (C-5); 8,7 (C-6).

VII.4.1.3.- 1,4 y 1,5-aldonolactonas- α,β -insaturadas

VII.4.1.3.1.- 2,4-di-O-benzoil-3,6-didesoxi-L-eritro-hex-2-enono-1,5-lactona (233)

R.M.N.-¹³C T.D. (25,2 MHz; Cl₃CD) (Fig.126), δ (ppm): 165,2
y 164,0 (C=O de benzoilo); 157,7 (C=O de 1,5-lactona);
134,0-127,8 (C-aromáticos); 140,6 (C-2); 125,3 (C-3);
77,2 (C-5); 68,5 (C-4); 18,3 (C-6).

VII.4.1.3.2.- 2-O-benzoil-3,5,6-tridesoxi-DL-glícero-hex-2-enono-1,4-lactona (241)

R.M.N.-¹³C T.D. (20,0 MHz; Cl₃CD) (Fig.128), δ (ppm): 166,9
(C=O de 1,4-lactona); 163,0 (C=O de benzoilo); 134,3-
128,0 (C-aromáticos y C-3); 138,0 (C-2); 80,2 (C-4);
26,8 (C-5); 8,8 (C-6).

VII.4.2.- R.M.N.-¹³C DE DI Y TRIDESOXIHEXOPIRANOSAS Y HEXOFURANOSAS

Se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de L-ramnono-1,5-lactona (218): 2,5-di-0-benzoil-3,6-didesoxi- α -L-arabino-hexofuranosa (298)¹⁰, 1-0-acetil-2,5-di-0-benzoil- α -L-arabino-hexofuranosa (299)¹⁰, 2,4-di-0-benzoil-3,6-didesoxi-L-arabino-hexopiranososa (300)⁹ y 1,2,4-tri-0-benzoil-3,6-didesoxi-L-arabino-hexopiranososa (301)⁹.

A continuación se detallan los datos experimentales de los espectros de R.M.N.-¹³C de cada uno de los compuestos anteriormente mencionados.

VII.4.2.1.- Desoxialdofuranosas

VII.4.2.1.1.- 2,5-di-0-benzoil-3,6-didesoxi- α -L-arabino-hexofuranosa (298)

R.M.N.-¹³C (25,2 MHz; Cl₃CD) (Fig.129), δ (ppm): 166,0 y 165,8 (C=O de benzoilo); 133,3-128,2 (C-aromáticos); 101,1 (C-1); 80,1 (C-4); 78,8 (C-2); 71,5 (C-5); 31,5 (C-3); 16,6 (C-6).

VII.4.2.1.2.- 1-0-acetil-2,5-di-0-benzoil-3,6-didesoxi- α -L-arabino-hexofuranosa (299):

R.M.N.-¹³C T.D. (25,2 MHz; Cl₃CD) (Fig.130), δ (ppm): 169,1 (C=O de acetilo); 165,5 (C=O de benzoilo); 133,3-128,2 (C-aromáticos); 100,1 (C-1); 81,7 (C-4); 77,6 (C-2); 71,3 (C-5); 31,8 (C-3); 21,1 (CH₃-CO); 16,6 (C-6).

VII.4.2.2.- DesoxialdopiranasasVII.4.2.2.1.- 2,4-di-0-benzoil-3,6-didesoxi-L-arabino-hexopiranosas
(300)

R.M.N.-¹³C T.D. (25,2 MHz; Cl₃CD) (Fig.133), δ (ppm): 165,9 y 165,7 (C=O de benzoilo); 133,2-128,4 (C-aromáticos); 94,4 (C-1β); 90,9 (C-1α); 74,1 (C-2β); 71,2 y 70,8 (C-2α y C-4α); 70,5 y 70,3 (C-4β y C-5β); 66,8 (C-5α); 32,7 (C-3β); 29,1 (C-3α); 18,3 (C-6β); 18,0 (C-6α).

VII.4.2.2.2.- 1,2,4-tri-0-benzoil-3,6-didesoxi-L-arabino-hexopiranosas
(301)

R.M.N.-¹³C T.D. (25,2 MHz; Cl₃CD) (Fig.135), δ (ppm): 165,3, 165,2, 164,0 y 162,2 (C=O de benzoilo); 134,4 y 128,4 (C-aromáticos); 92,3 (C-1β); 90,5 (C-1α); 74,3, 70,4 y 67,7 (C-2β, C-4β y C-5β); 70,0, 69,4 y 69,3 (C-2α, C-4α y C-5α); 31,1 (C-3β); 30,0 (C-3α); 18,5 (C-6β); 18,0 (C-6α).

RESUMEN

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue ampliar el uso de aldonolactonas en la química sintética de los hidratos de carbono.

Se desarrollaron los siguientes temas:

- 1.- Una revisión de los últimos métodos de síntesis de tridesoxihexosas y su distribución en la naturaleza.
- 2.- Una reseña de los trabajos que condujeron a la formulación de las reglas empíricas sobre apertura regioselectiva de los anillos de dioxolano en los bencilidén derivados de hidratos de carbono mediante el reactivo hidruro de aluminio y litio-tricloruro de aluminio (1:1).
- 3.- Un resumen de los métodos de síntesis de 2-0-metil-D-manosa (81) y de las 5-0-metilhexosas descritas en literatura: 5-0-metil-D-manosa (107), 5-0-metil-D-glucosa (106) y metil 5-0-metil-D-galactosa (136).
- 4.- Un resumen general sobre la utilidad del grupo tritilo como protector selectivo en la química de los hidratos de carbono, dando particular importancia a la migración de grupos acilo en la destritolación de derivados de monosacáridos.
- 5.- Descripción de los efectos de sustituyentes y de la técnica de desacople a frecuencia única (D.F.U.) y su variante gráfica (D.F.U. gráfico) que fueron utilizadas en esta tesis, para la interpretación de los espectros de R.M.N.-¹³C
- 6.- Una descripción detallada de las reacciones que se realizaron en este trabajo de investigación y la discusión de los resultados obtenidos que se ha dividido en tres partes: 1.- Síntesis de tridesoxihexosas. 2.- Síntesis de azúcares parcialmente

protegidos. 3.- Estudio y asignación de los espectros de R.M.N.-¹³C de aldonolactonas y desoxihexosas.

6.1.- Por hidrogenación catalítica de la 3-benzoiloxi-6-metilpirán-2-ona (217) se obtuvo estereoselectivamente la 2-0-benzoil-3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexono-1,5-lactona (219). La reducción con disiamilborano de esta última dio la 2-0-benzoil-3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexopiranososa (220) como una mezcla de anómeros. Por desbenzoilación de la misma se obtuvo la 3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexopiranososa (221) como jarabe con un rendimiento total del 55%¹⁷². El isómero D había sido sintetizado previamente a partir del metil 4,6-didesoxi- α -D-xilo-hexopiranósido (10) con un 36% de rendimiento ⁶.

Por benzoilación de la 2-0-benzoil-3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexopiranososa (220) se obtuvo la 1,2-di-0-benzoil-3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexopiranososa (242) cristalina.

Con esta síntesis se vuelve a demostrar la utilidad de la secuencia: β -eliminación, hidrogenación catalítica, reducción con disiamilborano y desbenzoilación en medio básico desarrollada por Lederkremer y col.^{5,7-10} para obtener desoxiazúcares difíciles de sintetizar por otros métodos.

La configuración DL-treo quedó demostrada sin ambigüedad en todos los casos por R.M.N.-¹H y R.M.N.-¹³C..

6.2.- Debido al interés que ofrecen los azúcares parcialmente protegidos como intermediarios de síntesis, se llevaron a cabo las siguientes reacciones:

a.- Cuando se intentó la apertura regioselectiva del metil 2,3(S):4,6-di-0-bencilidén- α -D-manopiranósido (64) con el reactivo hidruro de aluminio y litio-tricloruro de aluminio (1:1), se obtuvo como producto principal el isómero R (63) y una pequeña proporción de los productos de apertura: el 2-0-bencil (66) y el 3-0-bencil (65) derivado que se los identificó por el espectro de R.M.N.-¹H de la mezcla de los mismos¹⁷¹. De esto se deduce que ha ocurrido principalmente una isomerización, y no la apertura de acuerdo a las reglas empíricas de Lipták y col.⁴⁰⁻⁴⁷, lo cual condujo al estudio cinético de la misma.

Se postuló un mecanismo para la isomerización y aplicando al mismo la teoría del estado estacionario, se llegó a la siguiente ecuación de velocidad: $v = k_1' [S] - k_{-1}' [R]$, que indicaba una cinética de primer orden respecto de cada uno de los isómeros.

Se realizaron experiencias partiendo de una determinada concentración de uno de los isómeros y una concentración fija de tricloruro de aluminio. Se determinó por c.g.l. la concentración de ambos isómeros a distintos tiempos, hasta llegar al equilibrio.

Se confirmó así la cinética de primer orden y el mecanismo postulado. Se concluye que la falta de una mayor selectividad en las aperturas de anillos de dioxolano de bencilidén derivados de azúcares se puede deber a que paralelamente a la apertura del anillo ocurra una isomerización del mismo.

b.- Por benzoilación de la D-manono-1,4-lactona (243) con exceso de cloruro de benzoilo y piridina durante 2 hs a temperatura ambiente se obtuvo la 2,3,5,6-tetra-0-benzoil-D-manono-1,4-lactona (245) como jarabe. Por benzoilación en las mismas condiciones del D-manonato de etilo (244) se obtuvo el 2,3,4,5,6-penta-0-benzoil-D-manonato de etilo (246) cristalino.

Cuando se benzoiló la D-manono-1,4-lactona (243) con una cantidad limitante de cloruro de benzoilo en piridina se obtuvo como producto principal la 2,5,6-tri-0-benzoil-D-manono-1,4-lactona (247) cristalina ¹⁸⁹, de los productos minoritarios sólo se pudo aislar por cristalización la 3,6-di-0-benzoil-D-manono-1,4-lactona (248).

La obtención del compuesto 247 como producto mayoritario indicaría que el hidróxilo de C-3 es el menos reactivo frente a la benzoilación. Esto se explicó en base a efectos eléctricos, estéricos y de configuración relativa.

El tratamiento de 247 con diazometano-trifluoruro de boro para obtener el 3-0-metil derivado fue infructuoso debido probablemente a la baja acidez y al impedimento estérico del hidróxilo de C-3. Se metiló entonces en medio básico con yoduro de metilo-óxido de plata obteniéndose la 3,5,6-tri-0-benzoil-2-0-metil-D-manono-1,4-lactona (263). Este producto se obtiene por migra-

ción de un grupo benzoilo de 0-2 a 0-3 muy común en este tipo de reacciones.

La reducción y posterior desbenzoilación del 2-0-metil derivado (263) dio la 2-0-metil-D-manosa (81) idéntica a una muestra auténtica. La ventaja de esta síntesis de 2-0-metil-D-manosa sobre algunas de las descritas anteriormente es su sencillez y el buen rendimiento obtenido.

Todas las estructuras fueron asignadas en base a los datos espectroscópicos de I.R., R.M.N.-¹H y R.M.N.-¹³C principalmente.

De gran ayuda en la determinación de la estructura de 247 fueron los espectros de R.M.N.-¹H realizados en piridina-d₅ y D.M.S.O.-d₆.

En base a las constantes de acoplamiento de los espectros de R.M.N.-¹H de las lactonas 245, 247, 248 y 263 se determinó que existe un equilibrio conformacional ${}^3E \longleftrightarrow {}^3T_4$ con neta preponderancia de la conformación 3E .

c.- Por tritilación y posterior acetilación de la D-galactono-1,4-lactona (271) se obtuvo la 2,3,5-tri-0-acetil-6-0-tritil-D-galactono-1,4-lactona (272). Como producto minoritario se caracterizó la 2,5-di-0-acetil-3-desoxi-6-0-tritil-D-treo-hex-2-enono-1,4-lactona (275) originada por un proceso de β-eliminación.

Cuando se destritiló 272 con trifluoruro de boro-eterato se obtuvo la 2,3,6-tri-0-acetil-D-galactono-1,4-lactona (278) debido a la migración de un grupo acilo del hidroxilo secundario de C-5 al hidroxilo primario de C-6. Este tipo de migraciones son muy comunes en medio ácido o básico.

El producto 278 fue el intermediario clave para la síntesis de la 5-0-metil-D-galactosa (137) según la siguiente secuencia: metilación con diazometano-trifluoruro de boro-eterato obteniéndose la 2,3,6-tri-0-acetil-5-0-metil-D-galactono-1,4-lactona (279). Por reducción de 279 con disiamilborano se obtuvo la 2,3,6-tri-0-acetil-5-0-metil-D-galactofuranosa (282) como una mezcla de anómeros. La desacilación de esta última en medio básico dio como producto final la 5-0-metil-D-galactofuranosa (137)

cristalina, no descripta en literatura.

Esta secuencia puede llegar a ser un método general de síntesis de 5-0-metil-hexofuranosas partiendo de la lactona adecuada. La ventaja del mismo, frente a los otros métodos de síntesis de 5-0-metil-hexosas⁸²⁻⁸⁶ radica, en que además de ser un método general, tiene pocos pasos de reacción y da buen rendimiento.

Todas las estructuras fueron asignadas en base a los datos espectroscópicos de I.R., R.M.N.-¹H y R.M.N.-¹³C principalmente. En el caso de la 5-0-metil-D-galactofuranosa (137), la configuración se confirmó también por conversión de la misma en el hexa-0-acetil-galactitol (289) que poseía el mismo t_r (c.g.l.) que una muestra auténtica del mismo.

6.3.- En el tercer bloque de la discusión se comparan los espectros de R.M.N.-¹³C de aldono-1,4 y 1,5-lactonas y de desoxialdohexosas. En casi todos los casos las asignaciones se realizaron por las técnicas de irradiación selectiva (D.F.U. y D.F.U. gráfico) o por comparación con compuestos similares.

En el caso de las aldonolactonas se sacan algunas conclusiones útiles que nos permiten diferenciar 1,4 de 1,5-lactonas isómeras.

Los compuestos 219, 220, 221, 242, 245, 246, 247, 248, 263, 272, 275, 278, 279, 282 y 137 no han sido descriptos previamente en literatura.

7.- Parte experimental de la labor realizada



Dra. ROSA M. de LEDERKREMER



Parte de este trabajo dio lugar a las siguientes publicaciones :

Síntesis de 2-O-benzoil-3,4,6-tridesoxi-DL-treo-hexopiranososa. Un nuevo ejemplo de síntesis de desoxiazúcares vía reacciones de eliminación-β en aldonolactonas.

M. Sznaidman, A.F.Cirelli y R.M. de Lederkremer.

Anales Asoc. Quím. Argentina, 70, 341 (1982)

Número dedicado al Dr. Venancio Deulofeu

The acid-catalyzed interconversion of diastereoisomeric methyl 2,3:4,6-di-O-benzylidene- α -D-manopyranosides.

M. Sznaidman, A.F.Cirelli y R.M. de Lederkremer.

Carbohydr. Res., 113, 326 (1983).

Partial benzylation of L-rhamnono and D-mannono-1,4-lactone.

A.F.Cirelli, M.Sznaidman, L.Jeroncic y R.M. de Lederkremer .

J.Carbohydr. Chem., 2, 167 (1983)

Confirmation of the structure of aldonolactones by ^{13}C -N.M.R.

A.F.Cirelli, M.Sznaidman, O.J.Varela y R.M. de Lederkremer.

Tetrahedron, 39, 313 (1983).

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- C.L.Stevens, K.Nagarajan y T.H.Haskell; J.Org.Chem., 27, 2991 (1962).
- 2.- S.Hanessian; Advan.Carbohydr.Chem., 21, 143 (1966).
- 3.- C.L.Stevens, P.Blumbergs y D.L.Wood; J.Am.Chem.Soc., 86, 3592 (1964).
- 4.- O.J.Varela; " Tesis Facultad de Ciencias Exactas y Naturales , Universidad de Buenos Aires ", (1979).
- 5.- O.J.Varela, A.F.Cirelli y R.M. de Lederkremer; Carbohydr.Res., 100, 424 (1982).
- 6.- K.Kefurt, Z.Kefurtová y J.Jary; Coll.Czechoslov.Chem.Comm., 40, 164 (1975).
- 7.- R.M. de Lederkremer y L.F.Sala; Carbohydr.Res., 40, 385 (1975)
- 8.- L.F.Sala, A.F.Cirelli y R.M. de Lederkremer; Carbohydr.Res., 78, 61 (1980).
- 9.- O.J.Varela, A.F.Cirelli y R.M. de Lederkremer; Carbohydr.Res., 70, 27 (1979).
- 10.- O.J.Varela, A.F.Cirelli y R.M. de Lederkremer; Carbohydr.Res., 85, 130 (1980).
- 11.- A.E.Finholt, A.C.Bond y H.I.Schlesinger; J.Am.Chem.Soc., 69, 1199 (1947).
- 12.- R.F.Nystrom y N.G.Brown; J.Am.Chem.Soc., 69, 1197 (1947).
- 13.- W.G.Gaylord; " Reduction with complex metal hydrides ". Inter science Publishers Inc., New York, N.Y. (1956).
- 14.- H.O.House; " Modern Synthetic Reactions ", second edition. W. A.Benjamin, (1972)
- 15.-H.C.Brown y S.Krishnamurthy; Tetrahedron, 35, 567 (1979).
- 16.- E.C.Ashby y J.Prather; J.Am.Chem.Soc., 88, 729 (1966).
- 17.- E.Wiberg y M.Schmidt; Z.Naturforsch, 6b, 333 (1951).
- 18.- E.Wiberg y M.Schmidt; Z.Naturforsch, 6b, 460 (1951).
- 19.- B.R.Brown; J.Chem.Soc., 2756 (1952).
- 20.- R.F.Nystrom; J.Am.Chem.Soc., 77, 2544 (1955).
- 21.- B.R.Brown y A.M.S.White; J.Chem.Soc., 3755 (1957)
- 22.- J.Broome y B.R.Brown; Chemistry and Industry, 1307 (1956).
- 23.- R.F.Nystrom y R.A.Berger; J.Am.Chem.Soc., 80, 2896 (1958).

- 24.- R.F.Nystrom; J.Am.Chem.Soc., 81, 610 (1959).
- 25.- E.L.Eliel y M.N.Rerick; J.Am.Chem.Soc., 82, 1362 (1960).
- 26.- E.L.Eliel y M.N.Rerick; J.Am.Chem.Soc., 82, 1367 (1960).
- 27.- E.L.Eliel y D.W.Delmonte; J.Am.Chem.Soc., 80, 1744 (1958).
- 28.- M.N.Rerick y E.L.Eliel; J.Am.Chem.Soc., 84, 2356 (1962).
- 29.- E.L.Eliel y M.N.Rerick; J.Org.Chem., 23, 1088 (1958).
- 30.- E.L.Eliel y V.G.Badding; J.Am.Chem.Soc., 81, 6087 (1957).
- 31.- E.L.Eliel, V.G.Badding y M.N.Rerick; J.Am.Chem.Soc., 84,
2371 (1962).
- 32.- B.E.Leggetter y R.K.Brown; Can.J.Chem., 42, 990 (1964).
- 33.- B.E.Leggetter y R.K.Brown; Can.J.Chem., 42, 1005 (1964).
- 34.- B.E.Leggetter y R.K.Brown; Can.J.Chem., 43, 1030 (1965).
- 35.- B.E.Leggetter, U.E.Diner y R.K.Brown; Can.J.Chem., 42, 2113
(1964).
- 36.- U.E.Diner y R.K.Brown; Can.J.Chem., 45, 1297 (1967).
- 37.- S.S.Bhattacharjee y P.A.Gorin; Can.J.Chem., 47, 1195 (1969).
- 38.- P.Nánási y A.Lipták; Magy.Kém.Foly., 80, 217 (1974).
- 39.- A.Lipták, I.Jodál y P.Nánási; Carbohydr.Res., 44, 1 (1975).
- 40.- A.Lipták; Carbohydr.Res., 63, 69 (1978).
- 41.- A.Lipták; Tetrahedron Lett., 3551 (1976).
- 42.- A.Lipták, P.Fügedi y P.Nánási; Carbohydr.Res., 51, c19 (1976).
- 43.- A.Lipták, P.Fügedi y P.Nánási; Carbohydr.Res., 65, 209 (1978).
- 44.- A.Lipták, I.Czégény, J.Harangi y P.Nánási; Carbohydr.Res., 73,
327 (1979).
- 45.- P.Fügedi, A.Lipták, P.Nánási y A.Neszmélyi; Carbohydr.Res.,
80, 233 (1980).
- 46.- A.Lipták, A.Bobak y P.Nánási; Acta Chim.Acad.Sci.Hung., 94,
261 (1977).
- 47.- A.Lipták, J.Imre, J.Harangi, P.Nánási y A.Neszmélyi; Tetrahe
dron, 38, 3721 (1982).
- 48.- C.Subero, L.Fillol y Martín-Lomas; Carbohydr.Res., 86, 27
(1980).
- 49.- J.Harangi, A.Lipták, V.A.Oláh y P.Nánási; Carbohydr.Res.,
98, 165 (1981).
- 50.- S.A.Barker, E.J.Bourne, R.M.Pinkard, H.Stacey y D.H.Whiffen;
J.Chem.Soc., 3232 (1958).

- 51.- T.Haresnape; Chem. and Ind., 1091 (1953).
- 52.- F.W.Nader y E.L.Eliel; J.Am.Chem.Soc., 92, 3050 (1970)
- 53.- W.F.Bailey, H.Connon, E.L.Eliel y K.B.Wiberg; J.Am.Chem.Soc.,
100, 2202 (1978).
- 54.- B.Coxon; Carbohydr.Res., 14, 9 (1970).
- 55.- D.M.Clode; Can.J.Chem., 55, 4066 (1977).
- 56.- G.R.Gray y C.E.Ballou; J.Biol.Chem., 246, 6835 (1971).
- 57.- V.S.Fareed y E.Percival; Carbohydr.Res., 53, 276 (1977).
- 58.- C.Galanos, O.Luderits, E.T.Rietschel y O.Westphal; Internatio
nal Review of Biochemistry. Biochemistry of Lipids II, 14, 239
(1977).
- 59.- S.Ogner; Soil Science, 129, 1 (1980).
- 60.- E.Pacsu y Ch.Kary; Ber., 62, 2811 (1929).
- 61.- R.Schnile; Ber., 64, 2361 (1931).
- 62.- J.Munro y E.G.V.Percival; J.Chem.Soc., 640 (1936).
- 63.- E.Pacsu y S.M.Trister; J.Am.Chem.Soc., 63, 925 (1941).
- 64.- E.J.C.Curtis y J.K.N.Jones; Can.J.Chem., 38, 890 (1960).
- 65.- G.O.Aspinall y G.Zweifel; J.Chem.Soc., 2271 (1957).
- 66.- D.H.R.Barton; J.Chem.Soc., 1027 (1953).
- 67.- D.H.R.Barton y R.C.Cookson; Quart.Rev., 10, 44 (1956).
- 68.- S.Abbas y A.H.Haines; Carbohydr. Res., 41, 298 (1975) .
- 69.- H.C.Srivastova y V.K.Srivastova; Carbohydr.Res., 58, 227
(1977).
- 70.- J.C.Sowden, M.L.Oftedahl y A.Kirkland; J.Org.Chem., 27,
1791 (1962).
- 71.- J.U.Nef; Ann., 280, 263 (1894).
- 72.- J.C.Sowden y H.O.L.Fischer; J.Am.Chem.Soc., 66, 1312 (1944).
- 73.- J.O.Deferrari, E.G.Gros y I.O.Mastronardi; Carbohydr.Res., 4,
432 (1967).
- 74.- B.Helferich y J.Zirner; Ber., 95, 2604 (1962).
- 75.- I.O.Mastronardi, S.M.Flematti, J.O.Deferrari y E.G.Gros; Car
bohydr.Res., 3, 177 (1966).
- 76.- T.Purdie y J.C.Irvine; J.Chem.Soc., 83, 1021 (1903).
- 77.- T.Purdie y J.C.Irvine; J.Chem.Soc., 85, 1049 (1904).
- 78.- J.C.Irvine y A.Cameron; J.Chem.Soc., 85, 1071 (1904).
- 79.- W.N.Haworth; J.Chem.Soc., 107, 8 (1915).

- 80.- C.M.Fear y R.C.Menzies; J.Chem.Soc., 937 (1926).
- 81.- K.Wallenfels, G.Bechtler, R.Kuhn, H.Trischmann y H.Egge; Angew.Chem., Int.Ed.Engl., 2, 515 (1963).
- 82.- L.Vargha; Ber., 69, 2098 (1936).
- 83.- J.D.Stevens; Aust.J.Chem., 28, 525 (1975).
- 84.- G.F.J.Chittenden; Carbohydr.Res., 74, 333 (1979).
- 85.- A.S.Perlin; Can.J.Chem., 42, 1365 (1964).
- 86.- M.H.Randall; Carbohydr.Res., 11, 173 (1969).
- 87.- H.Ohle y E.Dickhauser; Ber., 58B, 2593 (1925).
- 88.- G.F.J.Chittenden; Carbohydr.Res., 43, 366 (1975).
- 89.- H.Kuzuhara y H.G.Fletcher; J.Org.Chem., 32, 2531 (1967).
- 90.- P.Kohn, R.M.Samaritano y L.M.Lerner; J.Am.Chem.Soc., 87, 5475 (1965).
- 91.- H.Saeki y T.Iwashige; Chem.Pharm.Bull. (Tokyo), 16, 1129 (1968).
- 92.- R.Kuhn, H.Trischmann y I.Low; Angew.Chem., 67, 32 (1955).
- 93.- C.Friedel y J.M.Crafts; Ann.Chim.Phys., (6) 1, 503 (1884).
- 94.- A.Baeyer; Ber., 42, 2624 (1909).
- 95.- B.Helferich y N.M.Bigelow; J.Prakt.Chem., (2) 131, 259 (1931).
- 96.- R.C.Hockett, H.G.Fletcher y J.B.Ames; J.Am.Chem.Soc., 63, 2516 (1941).
- 97.- B.Helferich, P.E.Speidel y W.Toeldte; Ber., 56, 766 (1923).
- 98.- B.Helferich, L.Moog y A.Junger; Ber., 58, 872 (1925).
- 99.- K.Zeile y W.Kruckenber; Ber., 75, 1127 (1942).
- 100.- B.Helferich y J.Becker; Ann., 440, 1 (1924).
- 101.- N.W.Bristow y B.Lythgoe; J.Chem.Soc., 2306 (1949).
- 102.- B.L.Kam y W.J.Oppenheimer; Carbohydr.Res., 69, 308 (1979).
- 103.- D.D.Reynolds y W.L.Evans; Org.Syn.Coll.Vol.3, 432 (1955).
- 104.- J.F.Codington, J.L.Doer y J.J.Fox, Carbohydr.Res., 1, 455 (1966).
- 105.- V.Kohli, H.Blocker y H.Koster; Tetrahedron Lett., 21, 2683 (1980).
- 106.- Y.V.Wozney y N.Kochetkov; Carbohydr.Res., 54, 300 (1977).
- 107.- S.Hanessian y A.P.A.Staub; Tetrahedron Lett., 3555 (1973).
- 108.- S.Hanessian y A.P.A.Staub; Methods Carbohydr.Chem., 7, 63 (1976).

- 109.- S.K.Chaudhary y O.Hernández; *Tetrahedron Lett.*, 95 (1979).
- 110.- J.M.J.Fréchet y K.E.Haque; *Tetrahedron Lett.*, 35, 3055 (1975).
- 111.- R.Kuhn, H.Rudy y F.Weygand; *Ber.*, 69, 1543 (1936).
- 112.- A.M.Michelson y A.Todd; *J.Chem.Soc.*, 3459 (1956).
- 113.- H.Lund; *J.Am.Chem.Soc.*, 49, 1346 (1927).
- 114.- M.Smith, D.H.Rammler, I.H.Goldberg y H.G.Khorana; *J.Am.Chem.Soc.*, 84, 430 (1962).
- 115.- M.Sharma y W.Korytnyk; *J.Carbohydr.Chem.*, 1, 311 (1982-83).
- 116.- B.Helferich y W.Klein; *Ann.*, 450, 219 (1926).
- 117.- D.R.Strobach y L.Szabo; *J.Chem.Soc.*, 3970 (1963).
- 118.- L.J.Stegerhaeck y P.E.Verkaede; *Rec.Trav.Chim.*, 75, 143 (1956).
- 119.- M.L.Wolfron, J.L.Quinn y C.C.Christman; *J.Am.Chem.Soc.*, 57, 713 (1935).
- 120.- R.T.Lee y Y.C.Lee; *Carbohydr.Res.*, 101, 39 (1982).
- 121.- Y.Ichikawa y H.Kuzuhara; *Carbohydr.Res.*, 115, 117 (1983).
- 122.- K.Dox, W.Wolflehner y H.Weidmann; *Carbohydr.Res.*, 65, 132 (1978).
- 123.- M.D.Matteucci y M.H.Caruthers; *Tetrahedron Lett.*, 21, 3243 (1980).
- 124.- F.Micheel; *Ber.*, 65, 262 (1932).
- 125.- P.E.Verkaede, W.D.Cohen y A.K.Vroege; *Rec.Trav.Chim.*, 59, 1123 (1940).
- 126.- H.W.Arnold y W.L.Evans; *J.Am.Chem.Soc.*, 58, 1950 (1936).
- 127.- J.R.Turvey y T.P.Williams; *J.Chem.Soc.*, 2119 (1962).
- 128.- R.U.Howe y T.Malkin; *J.Chem.Soc.*, 2663 (1951).
- 129.- D.K.Stearns, R.G.Noves y R.W.Jeanloz; *J.Org.Chem.*, 26, 901 (1961).
- 130.- H.Schaller, G.Weimann, B.Lerch y H.G.Khorana; *J.Am.Chem.Soc.*, 85, 3821 (1963).
- 131.- J.G.Buchanan y J.C.P.Schwarz; *J.Chem.Soc.*, 4770 (1962).
- 132.- J.G.Buchanan y R.Fletcher; *J.Chem.Soc.*, 6316 (1965).
- 133.- J.Lehrfeld; *J.Org.Chem.*, 32, 2544 (1967).
- 134.- B.Helferich, H.Bredereck y A.Schneidmuller; *Ann.*, 458, 111 (1927).
- 135.- B.Borgstrom; *Acta Physiol.Scand.*, 30, 231 (1954).

- 136.- K.Ziegler y F.Thielmann; Chem.Ber., 56, 1740 (1923).
- 137.- S.Inouye, T.Tsuruoka, T.Ito y T.Nudo; Tetrahedron, 24, 2125 (1968).
- 138.- D.C.Burke; J.Org.Chem., 20, 643 (1955).
- 139.- G.L.Greene y R.L.Lestinger; Tetrahedron Lett., 25, 2081 (1975).
- 140.- G.R.Barker; Methods in Carbohydr.Chem., 2, 168 (1963).
- 141.- M.L.Wolfrom, J.L.Quinn y C.C.Christman; J.Am.Chem.Soc., 56, 2789 (1934).
- 142.- H.Zinner, H.Brandner y G.Rembarz; Chem.Ber., 89, 800 (1956).
- 143.- D.K.Dalling y D.M.Grant; J.Am.Chem.Soc., 89, 6612 (1967).
- 144.- J.D.Roberts, F.J.Weigert, J.I.Kroschwitz y H.J.Reich; J.Am.Chem.Soc., 92, 1338 (1970).
- 145.- J.B.Stothers; " Carbon-13 N.M.R. Spectroscopy ", Academic Press, (1972).
- 146.- G.C.Levy y G.L.Nelson; " Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13 ", John Wiley and Sons Inc., (1972).
- 147.- C.Williams y A.Allerhand; Carbohydr.Res., 56, 173 (1977).
- 148.- Y.Terui, K.Tori y N.Tsuji; Tetrahedron Lett., 621 (1976).
- 149.- T.Tsuyuki, H.Hamada, T.Honda, T.Takahashi y K.Matsushita; Bull.Chem.Soc.Japan, 52, 3127 (1979).
- 150.- V.Pozsgay y A.Neszmélyi; Carbohydr.Res., 80, 196 (1980).
- 151.- P.E.Pfeffer, K.M.Valentine, B.G.Moyer y D.L.Gustine; Carbohydr.Res., 73, 1 (1979).
- 152.- H.Komura, A.Matsuno y R.Ishido; Chem.Abs., 89:44114g (1978)
- 153.- H.Komura, A.Matsuno, Y.Ishido, K.Kushida y K.Aoki; Carbohydr.Res., 65, 271 (1978).
- 154.- B.Birdsall, N.J.M.Birdsall y J.Feeney; Chem.Comm., 316 (1972)
- 155.- R.R.Ernst; J.Chem.Phys., 45, 3845 (1966).
- 156.- H.Beierbeck, J.K.Saunders y J.W.Ap Simon; Canad.J.Chem., 55, 2813 (1977).
- 157.- O.J.Varela, A.F.Cirelli y R.M. de Lederkremer; Carbohydr. Res., 79, 219 (1980).
- 158.- W.V.Turner y W.H.Pirkle; J.Org.Chem., 39, 1935 (1974).
- 159.- R.C.Sheppard y S.Turner; J.C.S.Chem.Comm., 77 (1968).
- 160.- R.D.Mc Kelvey, Y.Kawada, T.Sugawara y H.Iwamura; J.Org.Chem., 46, 4948 (1981).

- 161.- M.I.Litter; " Tesis Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires ", (1973).
- 162.- R.U.Lemieux, R.K.Kulling, H.J.Bernstein y W.G.Schneider; J.Am. Chem.Soc., 80, 6098 (1958).
- 163.- R.U.Lemieux y J.D.Stevens; Can.J.Chem., 43, 2059 (1965).
- 164.- R.U.Lemieux y J.D.Stevens; Can.J.Chem., 44, 249 (1966).
- 165.- R.U.Lemieux; " Molecular Rearrangements ", Part 2, Ed.P. de Mayo, Interscience, (1963).
- 166.- J.F.Stoddart; " Stereochemistry of Carbohydrates ", Wiley-Interscience (1971).
- 167.- M.E.Evans; Carbohydr.Res., 21, 473 (1972).
- 168.- G.J.Robertson; J.Chem.Soc., 330 (1934).
- 169.- W.Baggett, K.W.Buck, A.B.Foster y J.H.Webber; J.Chem.Soc., 3401 (1965).
- 170.- A.Lipták, P.Fugedi, P.Nánási y A.Neszmélyi; Tetrahedron, 35, 1111 (1979).
- 171.- M.Sznaidman, A.F.Cirelli y R.M. de Lederkremer; Carbohydr.Res. 113, 326 (1983).
- 172.- M.Sznaidman, A.F.Cirelli y R.M. de Lederkremer; Anales Asoc. Quím.Argentina, 70, 341 (1982).
- 173.- J.M.Sugihara; Adv.Carbohydr.Chem., 8, 1 (1953).
- 174.- A.H.Haines; Adv.Carbohydr.Chem., 33, 11 (1976).
- 175.- C.S.Hudson y H.S.Isbell; J.Am.Chem.Soc., 51, 2225 (1929).
- 176.- W.L.Nelson y L.H.Cretcher; J.Am.Chem.Soc., 52, 403 (1930).
- 177.- J.U.Nef y O.Hedenburg; Ann, 403, 316 (1914).
- 178.- M.L.Wolfrom y H.B.Wood; J.Ann.Chem.Soc., 73, 730 (1951).
- 179.- R.M. de Lederkremer, A.F.Cirelli y J.O.Deferrari; Carbohydr. Res., 13, 9 (1970).
- 180.- P.Laszlo; Progr.Nucl.Magn.Resonance Spectrosc., 3, 231 (1967).
- 181.- J.Ronayne y D.H.Williams; Annu.Rev.N.M.R.Spectrosc., 2, 83 (1969).
- 182.- A.D.Buckingham, T.Schaefer y W.G.Schneider; J.Chem.Phys., 32, 1227 (1960).
- 183.- G.Kotowicz y R.U.Lemieux; Chem.Rev., 73, 669 (1973).
- 184.- G.A.R.Johnston; Tetrahedron, 24, 6987 (1968).
- 185.- I.R.Siddiqui y V.L.N.Murty; Carbohydr.Res., 8, 477 (1968).

- 186.- J.M.Williams y A.C.Richardson; *Tetrahedron*, 23, 1369 (1967).
- 187.- I.R.Siddiqui y B.Urbas; *Carbohydr.Res.*, 5, 210 (1967).
- 188.- Z.Walaszek y D.Horton; *Carbohydr.Res.*, 105, 131 (1982).
- 189.- A.F.Cirelli, M.Sznaidman, L.Jeroncic y R.M. de Lederkremer; *J.Carbohydr.Chem.*, 2, 167 (1983).
- 190.- A.S.Shashkov y O.S.Chizhov; *Bioorg.Khim.*, 2, 437 (1976).
(versión inglesa: pág.312).
- 191.- A.S.Perlin; *Can.J.Chem.*, 41, 555 (1963).
- 192.- G.A.Jeffrey, R.D.Rosenstein y M.Vlasse; *Acta Crystallogr.*,
22, 725 (1967).
- 193.- H.M.Berman, R.D.Rosenstein y J.Southwick; *Acta Crýstallogr.*,
Sect.B, 27, 751 (1971) ; .
- 194.- B.Sheldrick; *Acta Crystallogr.*, *Sect.B*, 29, 2631 (1973).
- 195.- D.Horton y Z.Walaszek; *Carbohydr.Res.*, 105, 111 (1982).
- 196.- D.Horton y Z.Walaszek; *Carbohydr.Res.*, 105, 145 (1982).
- 197.- I.Ekiel, E.Darzynkiewicz, G.I.Birnbaum y D.Shugar; *J.Am.Chem.Soc.*, 101, 4724 (1979).
- 198.- F.W.Upsom, J.M.Brackenbury y C.Linn; *J.Am.Chem.Soc.*, 58, 2549
(1936).
- 199.- K.Bock, I.Lundt y Ch.Pedersen; *Acta Chem.Scand.*, *B*, 35, 155
(1981).
- 200.- W.H.Saunders; *Acc.Chem.Res.*, 9, 19 (1976).
- 201.- R.M. de Lederkremer y M.I.Litter; *Carbohydr.Res.*, 20, 442
(1971).
- 202.- M.I.Litter y R.M. de Lederkremer; *Carbohydr.Res.*, 26, 431
(1973).
- 203.- R.M. de Lederkremer, M.I.Litter y L.F.Sala; *Carbohydr.Res.*,
36, 185 (1974).
- 204.- E.Fischer; *Ber.*, 53, 1621 (1920)
- 205.- J.Lonngren y S.Svensson; *Advan.Carbohydr.Chem.*, 29, 41 (1974)
- 206.- R.G.S.Ritchie, N.Cyr, B.Korsch, H.J.Koch y A.S.Perlin; *Can.J.Chem.*, 53, 1424 (1975).
- 207.- T.Usui, S.Tsushima, N.Yamaoka, K.Matsuda, H.Sugiyama, S.Seto,
K.Fujieda y G.Mijajima; *Agr.Biol.Chem.*, 38, 1409 (1974).
- 208.- N.Yamaoka, T.Usui, H.Sugiyama y S.Seto; *Chem.Pharm.Bull.*, 22,
2196 (1974).

- 209.- B.L.Kam, J.L.Barascut y J.L.Imboch; Carbohydr.Res., 69, 135 (1979).
- 210.- K.Bock y Ch.Pedersen; Adv.Carbohydr.Chem.Biochem., 41, 27 (1983).
- 211.- J.D.Stevens y H.G.Fletcher; J.Org.Chem., 33, 1799 (1968).
- 212.- L.Goodman; J.Am.Chem.Soc., 86, 4167 (1964).
- 213.- B.Capon y D.Thacker; Proc.Chem.Soc., 369 (1964).
- 214.- S.J.Angyal y V.A.Pickles; Aust.J.Chem., 25, 1695 (1972).
- 215.- A.J.Gorin y M.Mazurek; Carbohydr.Res., 48, 171 (1976).
- 216.- J.E.Gander, N.H.Jentoft, L.R.Drewes y P.D.Rick; J.Biol.Chem., 249, 2063 (1974).
- 217.- A.M.Bui, A.Cavé, M.N.Janot, J.Porello y P.Potier; Tetrahedron, 30, 1327 (1974).
- 218.- J.E.Stothers y P.C.Lauterbur; Can.J.Chem., 42, 1563 (1964).
- 219.- A.F.Cirelli, M.Sznaidman, O.J.Varela y R.M. de Lederkremer; Tetrahedron, 39, 313 (1983).
- 220.- K.K.Cheung, K.H.Overton y G.A.Sem; Chem.Comm., 634 (1965).
- 221.- E.Breitmaier, W.Voelter; " ¹³C-N.M.R.Spectroscopy ", Verlag Chemie, Weinheim-New York (1978).
- 222.- M.Chmielewski; Tetrahedron, 36, 2345 (1980).
- 223.- R.Riguera; Tetrahedron, 34, 2039 (1978).
- 224.- A.S.Perlin; M.T.P.Int.Rev.Sci., Org.Chem.Ser.One, 7, 1 (1976).
- 225.- A.S.Perlin, P.C.M.H.du Penhoat y H.S.Isbell; Adv.Chem.Ser., 117, 39 (1973).
- 226.- L.D.Hall y L.F.Johnson; Chem.Commun., 509 (1969).
- 227.- P.C.M.H.du Penhoat y A.S.Perin; Carbohydr.Res., 36, 111 (1974).
- 228.- W.E.Trevelyan, D.P.Procter y J.S.Harrison; Nature, 166, 444 (1950).
- 229.- C.M.Wilson; Anal.Chem., 31, 1199 (1959).
- 230.- L.M.Lerner, Methods in Carbohydr.Chem., 6, 131 (1972).
- 231.- D.Horton y W.Weckerle; Carbohydr.Res., 44, 227 (1975).
- 232.- B.Loev y K.N.Snader; Chem.and Ind., 15 (1965).
- 233.- T.G.Bonner, E.J.Bourne y S.Mc Nally; J.Chem.Soc., 2929 (1960).